

Dr hab. n. med. Joanna Nazim

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kraków 28.09.2023

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

**lekarza medycyny Anety Zasim p.t. „Ocena występowania przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 w oparciu o skrining selektywny” wykonanej w Klinice Pediatrii, Endokrynologii, Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem prof. dr hab. med. Artura Bossowskiego.**

Cukrzyca typu 1 należy do najczęstszych chorób przewlekłych wieku rozwojowego. Dane epidemiologiczne potwierdzają stały wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1, także w Polsce. Znaczący wzrost liczby nowych zachorowań obserwuje się szczególnie w młodszych grupach wiekowych populacji pediatrycznej. Nadal nie znamy jednoznacznej odpowiedzi na pytanie o czynniki inicjujące proces autoimmunizacji w wyspach trzustkowych, nie potrafimy również zatrzymać progresji autodestrukcji wysp trzustkowych. Ujawnieniu cukrzycy nierzadko towarzyszy kwasica ketonowa której częstość szybko zwiększa się w ostatnich latach, a która może zagrażać życiu dziecka i niekorzystnie wpływać na czynność ośrodkowego układu nerwowego, Identyfikacja dzieci, u których rozwija się cukrzyca, jeszcze w okresie przedklinicznym redukuje znacząco ryzyko rozwoju kwasicy ketonowej i pozwala na wczesne wdrożenie insulinoterapii a w konsekwencji wydłużenie okresu remisji choroby i uzyskanie optymalnej kontroli glikemii. Brak profilaktyki pierwotnej i ujemny wywiad rodzinny w większości przypadków nowo ujawnionej cukrzycy to przesłanki, które przemawiają za celowością wdrażania skriningu wczesnej fazy cukrzycy, przynajmniej skriningu selektywnego. Podjęcie tego tematu przez lek. med. Anetę Zasim jest zatem uzasadnione.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 96 stron tekstu, zilustrowanego 10 rycinami oraz uzupełnionego 10 tabelami. Ma typowy układ czyli: wstęp oparty na przeglądzie literatury, sprecyzowanie celów badawczych, charakterystyka grupy badanej i stosowanych

metod badawczych, prezentacja wyników, dyskusja oraz wnioski. Całość rozprawy uzupełnia streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, lista 187 pozycji piśmiennictwa oraz wykaz stosowanych skrótów

We wprowadzeniu liczącym 19 stron doktorantka w 9 podrozdziałach przedstawiła informacje na temat klasyfikacji i kryteriów rozpoznania cukrzycy, opisała obraz kliniczny choroby, omówiła epidemiologię cukrzycy typu 1 w Polsce, jej etiopatogenezę, fazy rozwoju choroby z uwzględnieniem okresu przedklinicznego. Omówiła szczegółowo autoprzeciwciała przeciw elementom wysp trzustkowych i ich znaczenie w identyfikacji osób zagrożonych rozwojem cukrzycy oraz opisała wybrane badania, dotyczące pierwotnej i wtórnej profilaktyki cukrzycy. Sposób przedstawienia zagadnień we wprowadzeniu do rozprawy świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do pracy badawczej oraz o znajomości podjętej tematyki.

W kolejnej części rozprawy autorka opisała główny cel pracy, którym była ocena występowania przeciwciał p/antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1. Badanie to miało w założeniu zidentyfikowanie dzieci we wczesnym bezobjawowym stadium cukrzycy i objęcie ich dalszą opieką diabetologiczną w celu wczesnego wykrycia postępu choroby i wdrożenia leczenia zanim rozwiną się ostre powikłania hiperglikemii. W tym akapicie zabrakło mi precyzyjnego sformułowania celów badania.

Następnie doktorantka opisała badaną grupę i zastosowane metody oraz analizę statystyczną. Badaniem objęto 268 dzieci w wieku 9 miesięcy do 18 lat, posiadających krewnego/krewnych I-go stopnia z cukrzycą typu 1. Badanie realizowano w latach 2019-2022. U wszystkich badanych wykonano test skriningowy – test 3 Screen ELISA ICA wykrywający obecność autoprzeciwciał p/antygenom wysp trzustkowych (anty-GAD, IA-2, ZnT-8), w przypadku uzyskania dodatniego wyniku oznaczano miana poszczególnych przeciwciał (anty-GAD, ZnT-8, IA-2) i dodatkowo IAA. Uzyskanie dodatniego wyniku oznaczenia co najmniej 2 przeciwciał u badanej osoby potwierdzało pozytywny wynik całego testu. Ta grupa dzieci podlegała dalszej systematycznej obserwacji (maksymalnie 18 miesięcy) z oznaczeniami HbA1c oraz glikemii i insulinemii w teście OGTT. Doktorantka szczegółowo opisała metody zastosowanych badań laboratoryjnych. Test 3 Screen ELISA ICA został zwalidowany i cechuje się wysoką czułością i swoistością. W opisie metodyki oznaczania przeciwciał przeciwinulinowych (IAA) wymieniono metodę immunoprecypitacji

a w nawiasie radioimmunologiczną – to są dwie różne metody, których nie można utożsamiać ze sobą.

Na przeprowadzenie badania Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

W rozdziale poświęconym wynikom badań Autorka początkowo przedstawiła charakterystykę całej badanej grupy z rozdziałem na podgrupy wiekowe. Moim zdaniem te informacje powinny znaleźć się w rozdziale opisującym pacjentów i metody. Dodatni wynik testu skriningowego uzyskano u 24 dzieci czyli 8.9% badanych. Doktorantka porównała grupy z ujemnym i dodatnim wynikiem badania skriningowego pod względem wieku, płci i parametrów antropometrycznych i nie wykazała istotnych różnic. W przypadku badanych w wieku rozwojowym lepiej dla porównania wysokości i masy ciała zastosować wskaźniki standaryzowane (SDS) niż wartości bezwzględne. Największy odsetek dodatnich wyników uzyskano w grupie wiekowej 6 – 10 lat. 80% dzieci z dodatnimi wynikiem testu miało rodzeństwo z cukrzycą a w pozostałych 20% przypadków na cukrzycę chorowało jedno z rodziców. U badanych posiadających rodzeństwo z cukrzycą typu 1 uzyskano dodatnie wyniki w 9.8% testów, w przypadku chorego ojca – w 5.7% a chorej matki 3.5% testów. Najczęściej stwierdzanymi przeciwciałami były anti-GAD (u 71% badanych), najrzadziej IAA (25%) jakkolwiek rozkład procentowy był zmienny w zależności od grupy wiekowej. Po weryfikacji dodatnich wyników testu skriningowego za pomocą oznaczeń miana poszczególnych przeciwciał Doktorantka nie potwierdziła obecności autoprzeciwciał u 2 badanych dzieci a u 8 dzieci stwierdziła dodatnie miana co najmniej 3 przeciwciał.

Spośród 24 dzieci 17 podlegało dalszej obserwacji przez okres do 18 mies. W pierwszym teście doustnego obciążenia glukozą u 11 dzieci wartości glikemii były prawidłowe, u jednego stwierdzono nieprawidłową glikemie na czczo, a u 5 dzieci na podstawie OGTT rozpoznano cukrzycę i rozpoczęto jej leczenie. W dalszej obserwacji po upływie roku u kolejnych 2 dzieci stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy przy czym HbA1c u wszystkich była prawidłowa (4.5 – 5.6%). U każdego z dzieci wczesne rozpoznanie cukrzycy zapobiegło rozwojowi kwasicy ketonowej.

W tekście podano błędnie numery jednej tabeli i jednej ryciny. W opisie wyników zbędne jest powtarzanie tych samych informacji w tekście, tabeli i na rycinach. Brakuje mi również informacji na temat rozkładu wieku zachorowania na cukrzycę krewnych badanych dzieci, szczególnie dzieci z dodatnimi przeciwciałami p/wyspowymi i korelacji wieku rozpoznania cukrzycy u krewnych z wiekiem badanych z dodatnim testem przesiewowym.

W dyskusji Doktorantka szeroko i szczegółowo omówiła wyniki badań własnych porównując je do opublikowanych w piśmiennictwie. Cytowana literatura obejmuje zarówno prace polskie jak i anglojęzyczne. 35% prac pochodzi z ostatnich dziesięciu lat. Wyjaśniając uzyskane wyniki Autorka wykazała się umiejętnością wnioskowania i krytycznej interpretacji cytowanej literatury. Niepotrzebne jest tylko umieszczanie niektórych informacji zarówno we wstępie jak i dyskusji.

Autorka kończy pracę formułując trzy wnioski podsumowujące uzyskane wyniki. Pracę Doktorantki można uznać za wstęp do szerzej zakrojonego skriningu populacyjnego cukrzycy typu 1 w Polsce.

Sposób przygotowania spisu piśmiennictwa jest miejscami niespójny – pojawia się różny sposób zapisu pozycji piśmiennictwa; nie wszystkie pozycje w nim wymienione zostały zacytowane w tekście, lub cytowana pozycja nie odpowiada opisanej treści. Brakuje mi również odniesienia do najnowszej wielośrodkowej polskiej publikacji (Pietrzak I, Michalak A, Seget S, et al. Diabetic ketoacidosis incidence among children with new-onset type 1 diabetes in Poland and its association with COVID-19 outbreak—Two-year cross-sectional national observation by PolPeDiab Study Group. *Pediatr Diabetes*. 2022;1-12. doi:10.1111/pedi.13379). W całym tekście jest też niemało błędów literowych i stylistycznych. Autorka wielokrotnie niepotrzebnie powtarza pełne nazwy polskie i angielskie autoprzeciwiała.

Uwagi do pracy nie umniejszają rzetelnego przygotowania się Doktorantki do przeprowadzenia badań. Wykazała się ona umiejętnością samodzielnego rozwiązywania problemów naukowych. Szkoda tylko, że rekrutacja większej liczby dzieci do badania została zakłócona przez pandemię Covid-19.

W mojej opinii jako recenzenta, omawiana rozprawa spełnia warunki wynikające z odpowiednich przepisów dotyczących wymagań stawianych rozprawom doktorskim. Na tej podstawie przedkładam Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o przyjęcie rozprawy doktorskiej lek. med. **Anety Zasim p.t. „Ocena występowania przeciwciał przeciw antygenom wysp trzustkowych u dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 w oparciu o skrining selektywny”** i dopuszczenie Kandydatki do kolejnych etapów przewodu doktorskiego

dr hab. n. med. Joanna Nazim  
Specjalista pediatrii  
Specjalista endokrynolog  
Specjalista endokrynolog i diabetolog dziecięcy  
lekarz PWZ 4067475