Dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska

Klinika Pediatrii

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa, dn. 23.07.2017r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Bożenny Klonowskiej p.t.:

„Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi".

Promotor: prof. dr hab. med. Barbara Głowińska-Olszewska

W ostatnich latach obserwuje się w Polsce i na świecie ciągły wzrost częstości występowania cukrzycy typu 1. Głównym celem leczenia chorych na cukrzycę jest prewencja rozwoju przewlekłych powikłań, w tym miro- i makroangiopatii, które wpływają nie tylko na gorszą jakość życia ale również na skrócenie długości życia pacjentów. Należy zwrócić uwagę na stały wzrost liczby dzieci, u których do zachorowania na cukrzycę typu 1 dochodzi we wczesnych latach życia. Powoduje to rosnącą liczbę młodych dorosłych z wieloletnim okresem chorowania. Wiadomo, że długi czas chorowania jest istotnym czynnikiem wpływającym na rozwój powikłań przewlekłych cukrzycy. Choroby układu sercowo-naczyniowego są istotną przyczyną zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z cukrzycą typu 1. W tej grupie chorych obserwuje się wyższe ryzyko rozwoju miażdżycy oraz wczesnego rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Obecnie istotnym problemem jest rosnąca w Polsce liczba dzieci z nadwagą i otyłością. Nadwaga i otyłość to również istotny problem wśród dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1. U pacjentów z cukrzycą typu 1 i zespołem metabolicznym rozwija się tzw. „double diabetes". W tej grupie chorych częstość mikro- i makroangipatii jest istotnie wyższa niż w grupie pacjentów z samą cukrzycą typu 1, nawet pomimo bardzo dobrego wyrównania cukrzycy. Dodatkowy wpływ na rozwój przewlekłych powikłań mogą mieć choroby autoimmunizacyjne towarzyszące cukrzycy.

W związku z powyższym celowe było przeprowadzenie przez lekarza Bożennę Klonowską badań dotyczących oceny czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi, najczęstszymi chorobami autoimmunizacyjnymi: celiakią i chorobą Hashimoto.

Na układ pracy, typowy dla rozprawy doktorskiej, składa się wstęp, uzasadnienie i cel badań, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel, rycin i piśmiennictwo. Dysertacja zawiera 181 stron, 44 tabele, 46 rycin oraz 251 pozycji piśmiennictwa anglojęzycznego i rodzinnego w większości z okresu ostatnich lat.

Wstęp

Obejmuje 30 stron, na które składa się podanie definicji i klasyfikacji cukrzycy oraz omówienie epidemiologii cukrzycy, celu leczenia cukrzycy, chorób autoimmunizacyjnych współistniejących z cukrzycą, przewlekłych powikłań cukrzycy i miażdżycy jako choroby zaczynającej się w dzieciństwie. Zawarte we wstępie informacje, oparte o bogaty przegląd literatury wskazują na dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki. Omawiane zagadnienia zostały zilustrowane trzema rycinami oraz dwiema tabelami. Kandydatka dobrze orientuje się w opisywanej problematyce.

Uzasadnienie i cel badań

Zawarte zostało na 4. stronach maszynopisu. Doktorantka w sposób jasny i precyzyjny uzasadnia i definiuje kierunek podjętych badań. W ocenie czynników ryzyka oraz przedklinicznej fazy rozwoju miażdżycy u dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym Kandydatka analizowała: i) występowanie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy (hiperlipidemia, nadwaga, otyłość, nadciśnienie tętnicze), ii) struktury naczyń ocenianej pomiarem grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (IMT- intima plus media thickness), iii) wybrane nieklasyczne czynniki ryzyka: stężenia hsCRP, adiponektyny, NT-pro-BNT, mieloperoksydazy oraz 25-OH-D3 iv) zależności pomiędzy klasycznymi, nieklasycznymi czynnikami ryzyka a IMT. Doktorantka założyła, że wyjaśnienie czy i w jaki sposób dodatkowe choroby autoimmunizacyjne w przebiegu cukrzycy typu 1 u młodych osób prowadzą do rozwoju miażdżycy może pomóc w zrozumieniu autoimmunologicznych mechanizmów miażdżycy oraz w stworzeniu właściwych celów terapeutycznych aby zminimalizować ryzyko sercowo-naczyniowe.

Pacjenci i metodyka

Opisano na 15. stronach maszynopisu, zilustrowano dwiema rycinami. Doktorantka jasno definiuje kryteria włączenia i wykluczenia do/z grupy badanej. Analizie poddano 90 osób w wieku 10-26 lat z czasem trwania choroby co najmniej 5 lat, którzy zostali podzieleni na cztery podgrupy: cukrzyca bez dodatkowych chorób towarzyszących (n=30), cukrzyca i celiakia (n=20), cukrzyca i choroba Hashimoto (n=20), cukrzyca i powikłania naczyniowe (n=20). Doktorantka włączyła do badania młodych ludzi z wieloletnią, źle wyrównaną cukrzycą, średni czas trwania choroby wynosił około 10 lat, średnia HbA1c 9,0%. Grupę kontrolną stanowiło 22 dobranych wiekowo, zdrowych ochotników. W metodyce

dokładnie opisano zasadę wykonywania badań laboratoryjnych i obrazowych. Schemat badania został skonstruowany prawidłowo. Poprawnie zostały dobrane testy do przeprowadzenia analizy statystycznej, które precyzyjnie opisano.

Wyniki

Przedstawiono na 70. stronach maszynopisu, zilustrowano 41. przejrzystymi rycinami oraz 41 tabelami, które są prawidłowo skonstruowane i czytelne.

Warto, aby zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami tabele/wykresy były „samoczytające się", w celu umożliwienia pełnego ich zrozumienie bez odwołania się do tekstu.

Doktorantka w identyczny sposób przedstawiła charakterystykę każdej z badanych grup, co umożliwiło porównanie badanych grup między sobą.

W charakterystyce grupy z cukrzycą i celiakią brakuje wyników przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej, które umożliwiłyby ocenę przestrzegania diety bezglutenowej. W grupie z cukrzycą i chorobą Hashimoto brakuje wyników TSH, przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie jak również informacji czy wszyscy pacjenci są w eutyreozie, oraz czy wszyscy przyjmują lewoskrętną tyroksynę. W grupie z cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi warto by było sprecyzować rodzaj powikłań np. stopień retinopatii.

Doktorantka szczegółowo porównuje badane parametry u wszystkich pacjentów oraz w każdej z badanych grup z grupą kontrolną oraz grupy pomiędzy sobą. W podsumowaniu wyników precyzyjnie, w punktach podane są istotne statystycznie różnice w każdej analizowanej grupie. Kandydatka stwierdziła, że wielkość IMT jest istotnie większa we wszystkich badanych grupach pacjentów z cukrzycą typu 1 w odniesieniu do grupy kontrolnej. Należy zaznaczyć, że większość pacjentów miała źle wyrównaną, wieloletnią cukrzycę, chociaż nie jest podana ogólna liczba chorych z HbA1c<7,5%. W analizie występowania klasycznych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie, nadwaga, otyłość, zaburzenia lipidowe) Doktorantka zaobserwowała najmniej nieprawidłowości, w tym brak otyłości w grupie z cukrzycą i celiakią. Natomiast największy odsetek powyższych nieprawidłowości stwierdzono w grupie z powikłaniami naczyniowymi oraz z chorobą Hashimoto. Ciekawą obserwacją jest również ujemna korelacja pomiędzy witaminą 25-OH-D3 oraz IMT.

Dyskusja

Została zawarta na 18. stronach maszynopisu. Doktorantka porównuje poszczególne wyniki uzyskane z własnej analizy z doniesieniami z literatury anglojęzycznej oraz rodzimej. Dyskusja napisana jest w

interesujący, logiczny sposób. Doktorantka podkreśla pewne wyniki, które wymagają dalszych badań jak np. mniejszy odsetek dyslipidemii w grupach z chorobami autoimmunizacyjnymi towarzyszącymi cukrzycy niż w grupie z samą cukrzycą typu 1, znaczenie witaminy D3 w patogenezie i rozwoju makroangiopatii w młodym wieku czy problem wpływu otyłości i leczenia hormonami tarczycy na NT-pro-BNP w cukrzycy.

Wnioski

Napisane są w zwięzły sposób, w punktach. Doktorantka wysnuła właściwe wnioski z przeprowadzonej analizy. Wnioski mają charakter praktyczny np. Doktorantka sugeruje zwrócenie uwagi na grupę pacjentów cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto w aspekcie ryzyka rozwoju miażdżycy, jak również podkreśla niskie stężenie witaminy D3 we wszystkich badanych grupach z cukrzycą typu 1 i znaczenie białka hsCRP oraz witaminy D3 jako biomarkerów miażdżycy.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na drobne niedociągnięcia pod postacią pojedynczych literówek i powtórzeń, których trudno uniknąć przy pisaniu tak obszernej rozprawy i które w żaden sposób nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

Podsumowanie

Zaprezentowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska wskazuje na dobra znajomość warsztatu badawczego. Materiał został rzetelnie i wnikliwie opracowany co świadczy o umiejętności samodzielnej analizy. Interesujące wyniki badania mają praktyczną wartość kliniczną.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, że spełnia ona warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami). W związku z powyższym mam przyjemność przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o przyjęcie rozprawy lekarz medycyny Bożenny Klonowskiej pt. „Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi" wykonanej w Klinice Pediatrii Wydziału Nauk Medycznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7764809
dr hab. n. med.
Agnieszka Szypowska
Specjalista Chorób Dzieci
Diabetolog