

Prof. dr hab. n. med.

Warszawa, 24 sierpnia 2018

Anna Jung

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej

Wojskowy Instytut Medyczny

ul. Szaserów 128

04 – 141 Warszawa

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. Karoliny Nocuń – Wasilewskiej
„Ocena stanu śródbłonna naczyń krwionośnych u dzieci z cukrzycą
typu 1 „

Zgodnie z Uchwałą Nr.530/VI/2018 Rady Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z dnia 6 czerwca 2018r. o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy, mam zaszczyt przedstawić poniższą opinię.

Oceny dokonano na podstawie przedstawionej do recenzji rozprawy w języku polskim, przygotowanej w formie zwyczajowo przyjętej dla opracowań w przewodach doktorskich.

Recenzowaną pracę analizowano w zakresie wartości celu badawczego, poprawności metodycznej, redakcji przedłożonej pracy, znaczenia klinicznego i praktycznego wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

1. Wartość celu badawczego.

W obszernym opracowaniu stanowiącym wstęp rozprawy, autorka przedstawiła aktualną wiedzę w zakresie epidemiologii, kliniki i potencjalnych powikłań cukrzycy typu 1 (CT1) u dzieci. W kolejnych podrozdziałach tej części rozprawy uwzględniła postęp jaki dokonał się w zrozumieniu patofizjologii makro i mikroangiopatii cukrzycowej. W oparciu o aktualne piśmiennictwo szczegółowo przedstawiła zagadnienie dysfunkcji śródbłonna naczyniowego

leżącej u podstaw zmian narządowych w cukrzycy. Podała obszerną charakterystykę markerów uszkodzenia śródbłonka, w tym także tych badanych w obecnej pracy.

W swoich rozważaniach odniosła się również do problemu cukrzycowej choroby nerek u dzieci. Jedną z jej przyczyn jest wzmożona nieenzymatyczna glikacja błony podstawnej kłębków nerkowych oraz macierzy mezangium z powstawaniem zaawansowanych produktów glikacji. Skutkuje to utratą ujemnego ładunku błony podstawnej, wzrostem ciśnienia wewnątrzkiłbkoweo z uruchomieniem hiperfiltracji.

Przyjętym przez autorkę rozprawy **celem pracy** była ocena stanu śródbłonka naczyniowego u dzieci z rozpoznaną cukrzycą typu 1 w oparciu o badania wybranych markerów uszkodzenia śródbłonka oznaczanych w surowicy oraz wyniki badań autofluorescencji skórnej (SAF).

Jako cele szczegółowe przyjęto :

- ocenę stężeń następujących markerów uszkodzenia śródbłonka naczyń : międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (sICAM-1), naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (sVICAM-1), asymetrycznej dimetyloargininy (ADMA), inhibitora 1 aktywatora plazminogenu (PAI-1), receptora dla końcowych produktów zaawansowanej glikacji (RAGE);
- ocenę akumulacji końcowych produktów zaawansowanej glikacji(AGEs) przy zastosowaniu nieinwazyjnej metody badania autofluorescencji skórnej;
- analizę czynników, które potencjalnie mogły mieć wpływ na skalę uszkodzenia śródbłonka, takich jak : czas trwania cukrzycy oraz stopień wyrównania metabolicznego (HbA1c), wiek i płeć pacjenta, stan odżywienia (BMI), czynność nerek (eGRF).

Cel główny jak i cele szczegółowe pracy, przedstawione w 3 podpunktach, zostały jasno sformułowane.

2. Poprawność metodyczna .

2.1 Materiał i metody.

Materiał badany stanowiło 66 dzieci (36 chłopców i 30 dziewczynek) w wieku 5 -18 lat (średnio 3,8 +/- 4,2 lat) z rozpoznaniem CT1, leczonych w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu.

Czas trwania choroby u badanych dzieci mieścił się w zakresie 0 – 4 lat (średnio 3,8 +/- 4,2 lat).

Grupę kontrolną stanowiło 21 zdrowych dzieci (5 chłopców, 16 dziewczynek) w wieku 5 -16 lat hospitalizowanych w związku z podejrzeniem wady układu moczowego lub moczenia nocnego.

Charakterystykę obu grup przedstawiono w tabeli.

Udział dzieci w badaniach poprzedzało wyrażenie świadomej zgody przez rodziców / opiekunów prawnych a także badanych, którzy ukończyli 16 lat.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę (nr. 184/2017) Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Metody badań obejmowały badania podmiotowe i przedmiotowe, oznaczenia laboratoryjne oraz badanie autofluorescencji skórnej (SAF).

Wszystkie metody zostały szczegółowo opisane.

W ramach badania przedmiotowego wykonano pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI), które były podstawą do podziału badanych na 4 podgrupy : dzieci z niedowagą, prawidłowo odżywione, z nadwagą, otyłe. Z kolei dla dalszej analizy uzyskanych wyników uwzględniono czas trwania cukrzycy i wyodrębniono 3 podgrupy : pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, cukrzycą trwającą 1 – 5 lat, pacjentów chorujących dłużej niż 5 lat.

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica 13.1 . Dla oceny stopnia nasilenia zmian zapalnych w śródbłonku naczyń zastosowano model statystyczny Krefft.

Zastosowane metody badań zostały przeprowadzone zgodnie z przyjętymi standardami oraz z zachowaniem obowiązujących zasad prowadzenia badań klinicznych.

2. 2 Wyniki.

Wyniki przeprowadzonych w ramach przyjętego programu badań przedstawiono w 16 tabelach i 10 rycinach zaopatrzonych krótkimi komentarzami oraz interpretacją analizy statystycznej.

Wszystkie wyniki zostały bardzo starannie i wnikliwie opracowane a rozdział im poświęcony jest najobszerniejszym w całej rozprawie.

Na ich podstawie wykazano, że wartości stężeń oznaczanych markerów uszkodzenia śródbłonka naczyniowego u dzieci z cukrzycą typu 1 były wyraźnie

podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną. Dotyczyło to wszystkich oznaczanych markerów tj. sVICAM-1, sICAM-1, sE-SELEKTYNY, PAI-1, ADMA, RAGE. Spośród nich istotnie statystycznie zwiększenie stężeń symetrycznej dimetyloargininy (ADMA) znajdowano już u pacjentów z najmłodszej grupy wiekowej. Ta obserwacja może przemawiać za przydatnością oceny stężenia ADMA we wczesnym prognozowaniu uszkodzenia śródbłonna naczyń nawet u pacjentów z krótkim okresem trwania cukrzycy.

W analizach korelacji stężeń badanych markerów z wiekiem pacjentów oraz stanem odżywienia stwierdzono liniową zależność między wartościami BMI oraz stężeniami wszystkich badanych markerów dysfunkcji śródbłonna. Wzrost wartości badanych markerów występował już we wczesnym okresie choroby, podczas gdy inne wskaźniki stanu zapalnego jak CRP były jeszcze niepodwyższone.

Istotne zwiększenie wartości badanych markerów dysfunkcji śródbłonna u pacjentów z nadwagą / otyłością może także wskazywać na wczesną fazę rozwoju zespołu metabolicznego u chorych z CT 1.

W ocenie czynności nerek u badanych dzieci znajdowano dodatnią korelację wartości eGRF z wyrównaniem metabolicznym cukrzycy kontrolowanej wartością stężeń hemoglobiny glikowanej. Niedostateczne wyrównanie glikemii zwiększało częstość występowania hiperfiltracji nerkowej. Z kolei zjawisko hiperfiltracji łączyło się z istotnie statystycznie niższymi wartościami badanych markerów dysfunkcji endothelium ale nadal wyższymi niż w grupie kontrolnej.

Zastosowanie algorytmu Krefft pozwoliło na stworzenie modelu służącego określeniu wpływu poszczególnych badanych parametrów na stopień nasilenia zmian zapalnych w śródbłonku naczyń. Na jego podstawie ustalono priorytetowe znaczenie PAI-1 co wskazuje na wiodącą rolę aktywacji szlaków profibrotycznych w patogenezie naczyń powikłań cukrzycy. Natomiast we wczesnym wykrywaniu cukrzycowej choroby nerek przydatne są oznaczenia PAI-1 i sE-SELEKTYNY, które w badaniach autorki rozprawy wykazywały liniową zależność z eGRF.

Badania wskaźnika autofluorescencji skórnej nie wykazały istotnych różnic między grupami pacjentów z CT 1 a grupą kontrolną, co autorka tłumaczy

wczesną fazą choroby. Nie znaleziono również zależności od czasu trwania cukrzycy i stopnia wyrównania metabolicznego, wieku, płci, BMI, eGRF.

Do uzyskanych i przedstawionych w rozprawie wyników doktorantka krytycznie odniosła się w rozdziale – dyskusja, gdzie umiejętnie przedstawiła również podobne tematycznie badania innych autorów.

3. Redakcja przedłożonej pracy.

Przedłożona do recenzji praca ma układ typowy dla rozpraw doktorskich i obejmuje : spis treści, wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel, spis rycin, piśmiennictwo. Całość jest poprzedzona wykazem używanych w pracy skrótów.

W pracy zamieszczono 21 tabel oraz 16 rycin przejrzyste i umiejętnie zredagowanych. Właściwie cytowane w pracy piśmiennictwo obejmuje 274 pozycje z uwzględnieniem najnowszych w temacie pracy doniesień.

Opracowanie jest bardzo obszerne (liczy 128 stron) i być może dlatego autorka rozprawy nie uniknęła drobnych błędów językowych w tekście, co nie zmniejsza wartości pracy.

4. Wartość kliniczna i praktyczna wniosków wynikających z przeprowadzonych analiz.

Rozprawę kończy 6 wniosków odpowiadających na założenia postawione w celu pracy. Ich treść potwierdza trafność wyboru oznaczanych w pracy markerów uszkodzenia śródbłonna naczyń u chorych z cukrzycą typu 1. Wykazane korelacje wartości badanych markerów wskazują na znaczenie stanu odżywienia pacjentów, okresu trwania choroby i wyrównania metabolicznego cukrzycy. Z kolei liniowe zależności między wartościami stężeń PAI-1 oraz sE-SELEKTYNY a eGRF wskazują na prognostyczne znaczenie tych markerów we wczesnym wykrywaniu cukrzycowej choroby nerek u dzieci z CT1.

Sformułowane wnioski wnoszą istotną wartość w zrozumieniu patogenezy powikłań naczyniowych cukrzycy. Mają również znaczenie praktyczne i mogą służyć wczesnej diagnostyce powikłań cukrzycy typu 1 u dzieci.

Wobec aktualnych danych epidemiologicznych, donoszących o wzroście liczby

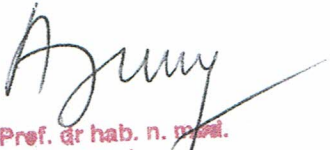
tych chorych w ostatnich latach , praca autorki po opublikowaniu będzie ważnym uzupełnieniem wiedzy w zakresie problemu cukrzycy typu 1 u dzieci.

5. Wniosek końcowy.

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Nocuń – Wasilewskiej na temat : „ Ocena stanu śródbłonna naczyń krwionośnych u dzieci z cukrzycą typu 1” spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym. Mam zaszczyt zatem przedłożyć Wysokiej Radzie Naukowej Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Karoliny Nocuń – Wasilewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi trafny wybór tematu odpowiadający na aktualne dane epidemiologiczne wzrostu liczby zachorowań na cukrzycę typu 1 u dzieci , nowatorski warsztat podjętych badań oraz szerokie i wnikliwe opracowanie wyników prowadzących do oryginalnych wniosków, wnoszę o wyróżnienie opiniowanej rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Anna Jung


4179698
Prof. dr hab. n. med.
Anna Jung
Specjalista Chorób Dziecięcych
Nefrologii i Alergologii
Warszawa, ul. Margerytki 42