

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Aleksandry Pyziak-Skupień pt.:

„Ocena klinicznych i biochemicznych wykładników występowania częściowej remisji klinicznej w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży”

Promotor: dr hab. n. med. Agnieszka Zmysłowska

Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunizacyjną, w której dochodzi do stopniowej utraty funkcji i apoptozy komórek beta trzustki. Stopniowa destrukcja komórek beta trwa kilka miesięcy lub kilka lat. Objawy cukrzycy pojawiają się, gdy masa komórek wydzielających insulinę jest zbyt mała aby zapewnić wystarczającą produkcję insuliny dla utrzymania normoglikemii. Zwykle cukrzyca jest rozpoznawana, gdy zostaje zniszczonych około 80% komórek beta. U większości chorych po rozpoczęciu insulinoterapii zmniejsza się zapotrzebowanie na insulinę. Ten okres definiowany jako częściowa remisja charakteryzuje się zachowaną szczątkową sekrecją insuliny, wykazaną pomiarami peptydu C oraz małym zapotrzebowaniem na egzogenną insulinę. Częściowa remisja określana jest „miesiącem miodowym” w leczeniu cukrzycy, zwykle trwa kilka miesięcy, ale może być obserwowana nawet przez kilkanaście miesięcy. Częściowa remisja ułatwia uzyskanie dobrego wyrównania metabolicznego, w tym okresie obserwuje się mniej powikłań ostrych cukrzycy i poprawę jakości życia. Ponadto wystąpienie częściowej remisji zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.

Biochemicznym markerem odzwierciedlającym endogenne wydzielanie insuliny jest peptyd C. W destrukcji komórek beta biorą udział limfocyty T, makrofagi oraz liczne cytokiny. Jedną z prozapalnych cytokin związanych z procesem autoimmunizacyjnym prowadzącym do destrukcji komórek beta jest interleukina 1 β (IL-1 β). W patogenezie cukrzycy bierze się również pod uwagę rolę insulinooporności. Nowym markerem oporności tkanek obwodowych na insulinę jest fetuina A, jej niskie stężenie wiązane jest z poprawą wrażliwości na insulinę. Fetuina A jest negatywnym białkiem ostrej fazy, które może hamować wydzielanie adiponektyny. Podkreśla się udział tkanki tłuszczowej w aktywności układu immunologicznego. Interleukina 8 (IL-8) jest prozapalną cytokiną, uznawaną za marker zapalenia tkanki tłuszczowej u chorych z cukrzycą. W badaniach IL-8 indukuje oporność na insulinę, jej wzrost związany jest z gorszym wyrównaniem cukrzycy u chorych z T1D.

Remisja jest okresem niezwykle pożądanym, dlatego podejmowane są liczne analizy czynników, które mogą mieć wpływ na wystąpienie i czas trwania remisji u chorych na cukrzycę typu 1. Ponadto przeprowadzane są interwencje terapeutyczne w celu zachowania funkcji komórek beta i wydłużenia okresu remisji. Dotychczasowe badania nie określają w sposób jednoznaczny wszystkich czynników warunkujących wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1. W związku z powyższym celowe było przeprowadzenie przez lekarza Aleksandrę Pyziak-Skupień badania dotyczącego oceny klinicznej i biochemicznej czynników wpływających na występowanie częściowej remisji u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Na układ pracy, typowy dla rozprawy doktorskiej, składa się wstęp, cel badań, materiał i metody, wyniki, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis tabel, rycin, objaśnienia skrótów i piśmiennictwo. Jako załącznik Doktorantka zamieściła zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań. Dysertacja zawiera 116 stron, 15 tabel, 23 ryciny oraz 153 pozycje piśmiennictwa anglojęzycznego i rodzinnego w większości z okresu ostatnich lat.

Wstęp

Obejmuje 25 stron, na które składa się omówienie: nowej definicji cukrzycy typu 1, remisji klinicznej w przebiegu cukrzycy typu 1, etiologii cukrzycy typu 1, zaburzeń odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do rozwoju cukrzycy typu 1, insulinooporności w cukrzycy typu 1, klinicznych i biochemicznych wykładników zachowanej insulinosekrecji oraz insulinooporności. Zawarte we wstępie informacje, oparte o bogaty przegląd literatury wskazują na dobre przygotowanie merytoryczne Doktorantki. Kandydatka dobrze orientuje się w opisywanej problematyce.

Cele badania

Zawarte zostały na 1 stronie maszynopisu. Doktorantka w sposób jasny i precyzyjny w czterech punktach formułuje, uzasadnia i definiuje kierunek podjętych badań. Doktorantka w swojej pracy ocenia u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1: I) częstość występowania i długość trwania częściowej remisji klinicznej, II) analizuje stężenia interleukiny 1 β , interleukiny 8 oraz fetuiny, III) ocenia wpływ wieku, płci, masy urodzeniowej, występowanie kwasicy ketonowej, obecność autoprzeciwciał, stężenia peptydu C, interleukiny 1 β , interleukiny 8 oraz fetuiny w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 na wystąpienie i długość trwania częściowej remisji, IV) ocenia wpływ wystąpienia i czas trwania częściowej remisji klinicznej na wyrównanie metaboliczne i przebieg kliniczny cukrzycy po 24 miesiącach od rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1.

Pacjenci i metodyka

Opisano na 10. stronach maszynopisu, zilustrowano jedną tabelą. Doktorantka jasno definiuje kryteria włączenia i wykluczenia do/z grupy badanej oraz kontrolnej. Do badania zakwalifikowano 186 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w wieku poniżej 18. roku życia, mediana wieku 9,44 lat (IQR 6,02-12,72) oraz 47 osób w grupie kontrolnej mediana wieku 12,17 (IQR 8,19-16,15). Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej w Łodzi. U wszystkich osób wykonano oznaczenie fetuiny A, interleukiny 1 β , interleukiny 8 w surowicy krwi żyłnej, przy użyciu metody ELISA. Doktorantka precyzyjnie opisuje testy zastosowane do wykonania powyższych oznaczeń. W sposób poprawny, zgodny ze standardami International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, została zdefiniowana częściowa remisja jako $HbA1c(\%) + 4 \times \text{dawka insuliny (j/kg m.c./24h)} < 9$. Ponadto analizie poddano dane osobnicze, kliniczne i biochemiczne dostępne w dokumentacji szpitalnej pacjentów z momentu klinicznego rozpoznania cukrzycy oraz wyniki badań uzyskanych podczas wizyt kontrolnych w poradni diabetologicznej. Schemat badania został skonstruowany prawidłowo. Poprawnie zostały dobrane testy do przeprowadzenia analizy statystycznej, które precyzyjnie opisano.

Wyniki

Przedstawiono na 41. stronach maszynopisu, zilustrowano 23. przejrzystymi rycinami oraz 14 tabelami, które są prawidłowo skonstruowane i czytelne.

Doktorantka szczegółowo porównuje badane parametry u wszystkich pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 i grupy kontrolnej oraz w podgrupach pacjentów z częściową remisją i bez remisji klinicznej, jak również z „długą częściową remisją” i „krótką częściową remisją”. Kandydatka w identyczny sposób przedstawiła charakterystykę każdej z badanych grup, co umożliwiło porównanie badanych grup między sobą.

Doktorantka stwierdziła częściową remisję u 77% badanych, w tym u około 1/3 pacjentów częściowa remisja trwała ponad rok a u około 1/3 chorych częściowa remisja zakończyła się po trzech miesiącach. Interesującym wynikiem jest stwierdzenie wyższego stężenia fetuiny A oraz interleukiny 8 u chorych z częściową remisją w przebiegu cukrzycy typu 1. Doktorantka podkreśla, że najsilniejszym predyktorem obecności częściowej remisji jest zachowana masa ciała w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1. Interesujące jest również zwrócenie uwagi na wpływ dojrzewania na występowanie remisji. Nowatorskie jest wykreślenie krzywych ROC dla badanych parametrów (fetuiny A, IL-8, BMI-SDS, masy urodzeniowej) co umożliwiło zlokalizowanie punktów odcięcia, po przekroczeniu których prawdopodobne jest wystąpienie częściowej remisji. Interesujące jest również wykazanie krótszego czasu trwania częściowej remisji u chorych z brakiem lub niższym mianem przeciwciał przeciwwyspowych ICA.

Dyskusja i wnioski

Zostały zawarte na 12. 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 wysnuła właściwe wnioski z przeprowadzonej analizy. Kandydatka podkreśla, że poszukiwanie czynników predysponujących do wystąpienia remisji klinicznej w przebiegu cukrzycy typu 1 może dać szansę na przedłużenie tego korzystnego dla pacjenta okresu. Wnioski są napisane w zwięzły sposób, w punktach. Doktorantka potwierdziła istotność kliniczną częściowej remisji u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Obecność i dłuższy czas trwania częściowej remisji wiązały się z lepszym wyrównaniem cukrzycy, niższym zapotrzebowaniem na insulinę, lepszym profilem lipidowym po dwóch latach od rozpoznania choroby. Stężenie IL-1 β , IL8 oraz fetuiny A nie różniły się w grupie dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą a grupą kontrolną natomiast wyższe stężenie IL8 i fetuiny A wiązały się z obecnością częściowej remisji. Występowanie częściowej remisji było związane z wyższą urodzeniową masą ciała, dojrzewaniem płciowym, a dłuższy czas remisji był zależny od braku lub niższego miana przeciwciał ICA.

Podsumowanie

Zaprezentowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska wskazuje na dobrą znajomość warsztatu badawczego. Materiał został rzetelnie i wnikliwie opracowany co świadczy o umiejętności samodzielnej analizy. Zwraca uwagę przeprowadzenie dwuletniej obserwacji pacjentów. W swojej analizie doktorantka poszukiwała nowych markerów, które mogą mieć wpływ na częściową remisję kliniczną. Interesujące wyniki badania mają praktyczną wartość kliniczną i powinny zostać opublikowane.

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 Łodzi wniosek o przyjęcie rozprawy lekarz medycyny Aleksandry Pyziak-Skupień pt.: „Ocena klinicznych i biochemicznych wykładników występowania częściowej remisji klinicznej w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży” i dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie zwracam się z prośbą do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o wyróżnienie rozprawy lekarz medycyny Aleksandry Pyziak-Skupień pt.: „Ocena klinicznych i biochemicznych wykładników występowania częściowej remisji klinicznej w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży”.