

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Lek. med. Aleksandry Pyziak-Skupień zatytułowanej:

„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

W naturalnym przebiegu cukrzycy typu 1 w początkowej fazie choroby, od dawna obserwuje się u niektórych pacjentów, okres zmniejszonego zapotrzebowania na insulinę przy dobrym wyrównaniu metabolicznym, zwany okresem remisji. Ten szczególny etap cukrzycy może trwać od kilku tygodni do kilku lat, zazwyczaj ma charakter remisji częściowej (bardzo rzadko całkowitej) i jest ostatnio dość interesujący dla wielu klinicystów zajmujących się leczeniem cukrzycy. Pojawiły się bowiem doniesienia, jak istotne jest zachowanie nawet resztkowej insulinosekrecji nie tylko w kontekście bieżącego wyrównania metabolicznego, ale także w kontekście rozwoju odległych powikłań. Aktualnie prowadzi się wiele badań nad czynnikami mającymi wpływ na wystąpienie i wydłużenie tego okresu, nie bez powodu zwanego miesiącem miodowym. Tych potencjalnych czynników klinicznych i metabolicznych jest bardzo wiele, z pewnością też wzajemnie na siebie oddziałują. Większość z nich jest przez pacjenta „niemodyfikowalna”, są to np.: wiek zachorowania na cukrzycę, płeć, stężenie HbA_{1c}, C-peptydu, obecność przeciwciał czy stopień dekompensacji metabolicznej – czyli stężenie pH przy ujawnieniu cukrzycy. Z praktycznego punktu widzenia szczególnie interesujące mogą być czynniki „modyfikowalne”, a więc zależne od samego pacjenta lub stosowanego leczenia. Wśród nich rozważa się w tym kontekście m.in. wczesne włączenie do leczenia pomp insulinowych, stosowanie właściwej diety (nieobciążającej nadmiernie własnej trzustki – np. diety o niskim indeksie glikemicznym, czy też diety o niskim wskaźniku kwasów tłuszczowych n-6/n-3), utrzymanie jak najlepszego wyrównania mierzonego wartością HbA_{1c}, czy wreszcie stosowanie leków modulujących przebieg reakcji immunologicznych – np. leków immunosupresyjnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wyniki badań prowadzonych w różnych ośrodkach nie są jednoznaczne i wiele spraw wciąż pozostaje otwartych.

W związku z powyższym temat podjęty przez doktorantkę wpisuje się znakomicie w potrzeby działań naukowych środowiska diabetologicznego – jest ważny i aktualny. Praca powstała w wiodącym ośrodku polskim, o wieloletniej tradycji badań nad etiopatogenezą cukrzycy typu 1, znanym z rzetelności i innowacyjności realizowanych badań.

Przedstawiona do recenzji praca o typowym układzie rozprawy doktorskiej liczy 116 stron, w tym 15 tabel, 23 ryciny oraz 153 pozycje piśmiennictwa. Praca rozpoczyna się spisem treści, po którym następuje bogaty wstęp, szczegółowo opisane cele pracy, materiał i metodyka, obszernie wyniki i wyczerpująca dyskusja zakończona sformułowaniem wniosków. W dalszej kolejności przedstawiono spis rycin i tabel, streszczenie w j. polskim i angielskim oraz objaśnienia skrótów. Rozprawa kończy się zestawieniem anglojęzycznego oraz polskiego piśmiennictwa, głównie z ostatnich lat (153 pozycje), na które powołuje się autorka.

We wstępie liczącym 20 stron, doktorantka omawia nową definicję cukrzycy typu 1 oraz aktualnie obowiązującą definicję samej remisji zgodną z zaleceniami ISPAD w odniesieniu do wcześniejszych propozycji. W dalszej części w wyczerpujący sposób przedstawia aktualne poglądy na temat uwarunkowania wystąpienia remisji. Bardzo szczegółowo opisuje klasyczne czynniki wystąpienia remisji w kontekście etiologii cukrzycy: czynników genetycznych, przebiegu reakcji autoimmunologicznych, zaburzeń odpowiedzi immunologicznej, uwypuklając szczególnie te elementy, które będą stanowiły podstawę dalszych analiz. W kolejnym podrozdziale wstępu, podkreśla znaczenie coraz powszechniej występującej insulinooporności w cukrzycy typu 1, która nie pozostaje bez wpływu na przebieg kliniczny samej choroby. W interesujący sposób przedstawia tam mechanizmy powstawania insulinooporności, oceny tego stanu, wyjaśnia znaczenie i miejsce oddziaływania interleukiny 8 i fetuiny A jako czynników wpływających na przebieg reakcji zapalnych przy ujawnieniu cukrzycy. Zawarte we wstępie informacje, oparte o bogaty przegląd literatury, w tym wiele istotnych publikacji pochodzących z ośrodka macierzystego, wskazują na doskonałe merytoryczne przygotowanie autorki.

Bardzo dojrzałe i precyzyjne omówienie w/w zagadnień jako spraw istotnych klinicznie, a nie do końca jednoznacznie ocenionych, pozwala doktorantce na sformułowanie 4 celów swojej dysertacji. Doktorantka postanowiła: a) ocenić częstość wystąpienia i długość trwania remisji częściowej u dzieci z cukrzycą, b) przeanalizować stężenia wybranych cytokin prozapalnych: interleukiny 1 B, 8 oraz fetuiny A w chwili zachorowania na cukrzycę; c) ocenić czynniki wpływające na przebieg remisji – te klasyczne: wiek, płeć, masa urodzeniowa, stan kliniczny przy ujawnieniu (obecność przeciwciał p/insulinowych, kwasicy ketonowej, wykładników insulinooporności, stężenie C-peptydu), jak również nowe, potencjalne, takie jak: interleukina 1 B, 8 oraz fetuina A, d) ocenić znaczenie kliniczne wystąpienia remisji po 2 latach choroby.

Jasno sformułowane założenia pracy autorka realizuje dobierając w odpowiedni sposób materiał i metodykę pracy. Zasadnicza grupa badana to dość duża liczebnie grupa pacjentów przyklinicznej Poradni Diabetologicznej UM w Łodzi. Jednakże informacje dotyczące doboru pacjentów do badania są podane dość lakonicznie – sformułowano tylko jedno kryterium wyłączenia (jako brak wszystkich danych potrzebnych do analizy w dokumentacji medycznej). Tę część metodyki warto doprecyzować, określając jednoznacznie kryteria włączenia i wyłączenia do badania i sposób rekrutacji (np. jaki procent pacjentów ze świeżym

zachorowaniem z danego czasookresu został włączony do obserwacji). Metodyka przeprowadzonych badań laboratoryjnych została opisana czytelnie, precyzyjnie przedstawiono także sposób oceny parametrów osobniczych, klinicznych i biochemicznych. Pewne wątpliwości recenzenta budzi sposób oceny dojrzewania płciowego oparty jedynie na wieku pacjenta i wynikach badania populacyjnego z lat 60. Biorąc pod uwagę fakt obserwowanej na przestrzeni dekad akceleracji wzrastania i dojrzewania oraz bardzo dużej indywidualnej zmienności przebiegu dojrzewania, tak przyjęte kryterium wydaje się zbyt mało precyzyjne w jednoznacznym określeniu początku dojrzewania. Niewątpliwie złotym standardem postępowania dedykowanym do tego celu, powinna być ocena dojrzewania wg skali Tannera. Przyjęty przez doktorantkę spory margines zmienności początku dojrzewania (zakres około 3 lat), na potrzeby ocenianej pracy w mojej ocenie można uznać za wystarczający. Jednakże w przygotowywanej publikacji wyników, proponuję opisać te okoliczności jako ograniczenie pracy. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w pracy zastosowano zgodne z potrzebami nowoczesne metody statystyczne, w tym metodę regresji logistycznej i wyznaczanie krzywej ROC, które rzetelnie pozwalają na porównanie siły oddziaływania wielu parametrów na wystąpienie jakiegoś zjawiska – w tym przypadku na wystąpienie remisji cukrzycy.

Wyniki pracy autorka omawia bardzo obszernie i drobiazgowo (na 43 stronach), prezentując je w różnych aspektach i wykorzystując wiele przejrzystych rycin i tabel. W pierwszej części opisuje częstość występowania remisji częściowej i przedstawia charakterystykę grupy badanej. Szkoda, że wśród wielu analizowanych parametrów klinicznych i biochemicznych nie ujawniono informacji na temat współistnienia najczęstszych chorób towarzyszących (celiakia, choroby tarczycy), gdyż jak sama doktorantka zauważyła we wstępie, są to stany chorobowe, które w istotny sposób mogą wpływać na rozwój fizyczny dziecka. Następnie autorka konsekwentnie, w identyczny sposób, przedstawia wpływ na wystąpienie remisji ocenianych parametrów, co niewątpliwie bardzo korzystnie wpływa na odbiór treści w przypadku tak wielu analiz. Nieco zaskakującym, ale z drugiej strony interesującym jest fakt, że powszechnie uznane czynniki związane z wystąpieniem remisji cukrzycy takie jak obecność kwasicy ketonowej czy wartość C-peptydu, w przedstawionym materiale nie uzyskały znaczenia istotnego statystycznie. Ważną klinicznie obserwacją z pracy doktorantki jest związek wystąpienia remisji częściowej z wyższą masą ciała – zarówno tą przy ujawnieniu cukrzycy, jak i masą urodzeniową. Stwierdzenie istotnie wyższych stężeń interleukiny 8 i fetuiny A u pacjentów z remisją częściową w porównaniu do pacjentów bez remisji, potwierdziło słuszność wyboru przez autorkę do przeanalizowania w tym kontekście substancji związanych ze zjawiskiem insulinooporności towarzyszącej zwykle zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej. W ostatniej części wyników doktorantka omawia praktyczne znaczenie wystąpienia remisji, przedstawia wpływ różnych parametrów biochemicznych i klinicznych na czas jej trwania opierając się na bardzo bogatym materiale – danych z dwóch lat obserwacji.

W interesującej dyskusji doktorantka dość szeroko i obiektywnie odnosi się do wyników innych autorów zajmujących się podobną tematyką. Umiejętnie interpretuje własne wyniki i konfrontuje je z wynikami innych badań, które nie zawsze są przecież spójne i jednoznaczne, próbuje wytłumaczyć odmiennosc własnych wyników. Bardzo słusznie duża część dyskusji poświęcona jest omówieniu zależności, które osiągnęły znamienność statystyczną w przeprowadzonej analizie. Dzięki temu całość przedstawionego materiału jest spójna i wartościowa pod względem naukowym. Świadczy także o wysokich umiejętnościach doktorantki do przeprowadzenia samodzielnej, logicznej analizy. Może nieco mniej przekonująca jest autorka przy omawianiu wyników negatywnych – np. braku znaczenia obecności kwasicy ketonowej przy zachorowaniu czy też braku wpływu wartości C-peptydu na wystąpienie remisji. Czytelnik pozostaje w niewiedzy, czy badana populacja tak bardzo różni się od opisywanych przez innych badaczy czy też jesteśmy świadkami swoistych zmian i ogólnych trendów, np. polegających na znacznie większym rozpowszechnieniu nadwagi i otyłości wśród dzieci i bardzo silnym oddziaływaniu tego czynnika.

Podsumowaniem pracy jest 6 wniosków, które autorka formułuje w sposób zwięzły i przejrzysty. Są one klarowną odpowiedzią na postawione na wstępie 4 cele rozprawy i wynikają w pełni z przedstawionych wyników i analiz. I tak doktorantka: po pierwsze zaobserwowała obecność remisji częściowej wśród dzieci z cukrzycą stosunkowo często - u ponad $\frac{3}{4}$ pacjentów. Ponadto stwierdziła, że stężenie badanych cytokin w chwili zachorowania na cukrzycę nie różni się istotnie w porównaniu do zdrowej populacji. Odnotowała także, iż obecność częściowej remisji koreluje pozytywnie ze stężeniem interleukiny 8 i fetuiny, jest związana z wystąpieniem dojrzewania płciowego i wyższą masą urodzeniową, jednakże najsilniejszym predyktorem wystąpienia remisji jest zachowana masa ciała. Na czas trwania remisji wpływa mniejsze nasilenie reakcji immunologicznej – brak lub niższe miano przeciwciał ICA. Remisja jest dla pacjenta zjawiskiem w wielu aspektach korzystnym, gdyż jej wystąpienie i dłuższy czas, jest związany z lepszym wyrównaniem metabolicznym choroby, lepszym profilem lipidowym oraz niższym zapotrzebowaniem na insulinę co jest wynikiem zachowanej insulinosekrecji po 2 latach od zachorowania.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na drobne niedoskonałości edytorskie, wymagające korekty przy opracowywaniu ewentualnego manuskryptu. W części wyniki, ryciny są co prawda w większości czytelne i intuicyjne, jednak z zasady powinny zawierać opisy osi (np. Ryc. 3, 5). Proces dojrzewania płciowego został sklasyfikowany jako: przed/w trakcie dojrzewania (str. 45), co można rozumieć, że żadne dziecko nie zakończyło jeszcze okresu dojrzewania – proponuje rozszerzyć opis: przed/w trakcie lub po okresie dojrzewania. Ryc. 17 (str 63) jest nieczytelna. Proszę zweryfikować pozycje piśmiennictwa: 5 (brak pierwszego autora), 146 (błąd w cytacji – str 87). Te drobne uwagi krytyczne oczywiście w żaden sposób nie wpływają na merytoryczną wartość ocenianej pracy, trudno ich uniknąć przy tak obszernym opracowaniu.

Podsumowanie

Zaprezentowana do oceny rozprawa doktorska wskazuje na duże doświadczenie doktorantki w pracy naukowo-badawczej. Tezy pracy zostały dobrze przemyślane, materiał jest rzetelnie i wnikliwie opracowany, a wysunięte wnioski świadczą o wysokich umiejętnościach logicznej i samodzielnej analizy. Pracę przeczytałam z ogromnym zainteresowaniem nie tylko ze względu na wysoką wartość merytoryczną, ale także swobodny, choć z drugiej strony niezwykle precyzyjny język i styl pisania.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa lek. med. Aleksandry Pyziak - Skupień pt. „Ocena klinicznych i biochemicznych wykładników występowania częściowej remisji klinicznej w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży” spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z tym mam przyjemność przedstawić Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Aleksandry Pyziak – Skupień do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Grażyna Deja

