



KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, DIABETOLOGII I ENDOKRYNOLOGII
Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
fax: 058 349 28 48
tel: 058 349 28 98
prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec

email: pdiabend@gumed.edu.pl

Gdańsk, dnia 29.11. 2018 r.

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Krzysztofa Jeziorny

pt.: „Poszukiwanie wczesnych markerów ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu na podstawie badań obrazowych u dzieci z kwasicą ketonową w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1”

Przedstawiona do oceny praca obejmuje: 105 stron tekstu, 141 pozycji cytowanego piśmiennictwa.

Układ pracy jest klasyczny i obejmuje: Wstęp (str. 6-25), Cel pracy (str. 26), Materiały i metody badań (str. 27-37), Wyniki (str. 40-61), Dyskusję (str. 62-70), Wnioski (str. 71). W pracy zawarto również: Spis treści, Spis tabel, rycin i schematów, Indeks skrótów oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim (str. 76-86).

Cel pracy został przedstawiony jasno i precyzyjnie. Lek. Krzysztof Jeziorny podjął próbę oceny wskaźnika średnicy pochewek nerwu wzrokowego (ONSD), wskaźnika grubości rogówki (CCT) oraz wskaźnika grubości włókien nerwów wzrokowych RNFL i grubości siatkówki oka u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1

Cel pracy był realizowany w oparciu o analizę zależności pomiędzy wartościami ONSD, CCT, RNFL i grubością siatkówki a parametrami przebiegu klinicznego i stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy w tej grupie chorych.

Oryginalną częścią postawionego celu pracy było odpowiedzenie na pytanie, które z

powyższych metod badawczych w sposób prosty i szybki umożliwiają dokładnie zdiagnozowanie lub wykluczenie obrzęku mózgu bądź potwierdzenie podwyższonego ryzyka jego rozwoju mając świadomość jak negatywne skutki dla życia i rozwoju pacjenta może nieść ze sobą obrzęk mózgu i mając wiedzę, że może on w formie subklinicznej występować nawet u 50% chorych z kwasicą ketonową.

Obszerny wstęp prezentuje współczesną wiedzę na temat epidemiologii cukrzycy oraz jej naturalnego przebiegu. Ponadto Doktorant we wstępie w sposób bardzo wnikliwy przedstawił dotychczasową wiedzę na temat cukrzycowej kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy typu 1 oraz obrzęku mózgu opierając się na starannie dobranym piśmiennictwie.

Lek. Krzysztof Jeziorny słusznie podkreślił we wstępie pracy, iż intensywne leczenie kwasicy ketonowej, szczególnie w populacji wieku rozwojowego na każdym jej etapie może doprowadzić do rozwoju obrzęku mózgu. Doktorant mocno podkreśla, iż subkliniczny i bezobjawowy obrzęk mózgu może występować u dużo większej liczby pacjentów niż pierwotnie sądzono, a w badaniach obrazowych często nie stwierdza się jego radiologicznych wskaźników.

We wstępie ponadto Doktorant szczegółowo przedstawia czynniki ryzyka rozwoju obrzęku mózgu, jego patomechanizm oraz podział, diagnostykę i leczenie.

Badaniami objęto 50 pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w wieku 9,5 lat oraz 54 dzieci z długotrwałą cukrzycą typu 1 w wieku 13 lat hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. U 44% pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 stwierdzono kwasicę ketonową. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych dzieci w wieku 13,3 lat bez stwierdzonych zaburzeń tolerancji glukozy.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi – RNN/20/15/KE z dnia 21.04.2015 r.

Główną wartością pracy było przeprowadzenie badań obrazowych (przezgałkowe badanie USG, pachymetrię, badanie OCT) w grupie badanej, referencyjnej i kontrolnej. Ponadto dokonano analizy parametrów osobniczych, klinicznych i biochemicznych (gazometria, jonogram, osmolarność surowicy i moczu, stężenie mocznika i kreatyniny stężenie C-peptydu w teście z glukagonem, lipidogram, HbA1c). Badania w grupie pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 były wykonane w dwóch punktach czasowych: w momencie rozpoznania choroby i po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych.

Zaprogramowane w ten sposób założenia pracy wniosły szereg istotnych spostrzeżeń, ważnych przede wszystkim z punktu widzenia klinicznego.

Jako diabetolog pragnę podkreślić, iż wyniki uzyskane przez Doktoranta mają istotne znaczenie w codziennej praktyce lekarskiej diabetologa. Wykazane przez Doktoranta istotnie wyższe wartości ONSD u pacjentów z towarzyszącą kwasicą ketonową w porównaniu do grupy pacjentów bez

zaburzeń w gospodarce kwasowo-zasadowej potwierdziły uzyskane wyniki przez ośrodek gdański, w którym zaobserwowano istotnie zmniejszenie średnicy pochewek nerwów wzrokowych po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych u pacjentów pediatrycznych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Oryginalną częścią niniejszej rozprawy doktorskiej była ocena możliwości łącznego zastosowania USG przezgałkowego, pachymetrii oraz optycznej tomografii koherentnej w wykrywaniu oraz monitorowaniu ryzyka rozwoju obrzęku mózgu w grupie pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, dodatkowo uwzględniając u nich stopień dekompensacji metabolicznej choroby. Należy w tym miejscu podkreślić, że powyższa ocena jednocześnie wykonanych trzech różnych badań okulistycznych była pionierska w populacji pediatrycznej. Dodatkowo wyniki pomiaru ONSD odniesiono do wyników biochemicznych i klinicznych wskazując dodatnią korelację pomiędzy pomiarem ONSD a wartością pH, niedoborem zasad i stężeniem wodorowęglanów. Doktorant słusznie dochodzi do wniosku, że badanie ultrasonografii przezgałkowej może być badaniem skriningowym w kierunku diagnostyki i monitorowania obrzęku mózgu w trakcie leczenia.

Ciekawą konkluzją przeprowadzonych badań było wykazanie przez Doktoranta wyższych wartości CCT u chorych z wyższym poziomem HbA1c oraz dłuższym czasem trwania choroby w porównaniu do grupy dzieci zdrowych, natomiast badanie OCT charakteryzowało się najmniejszą przydatnością w ocenie ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu.

Uzyskanych wyników badań mają ogromny wymiar praktyczny. Doktorant zaproponował rozważenie włączenia badania USG przezgałkowego oraz pachymetrii do schematu postępowania terapeutycznego w cukrzycowej kwasicy ketonowej, które umożliwi stwierdzenie ryzyka rozwoju obrzęku mózgu.

Spośród licznych uzyskanych przez Doktoranta wyników przeprowadzonych badań na uwagę zasługują następujące istotne spostrzeżenia:

1. Pacjenci pediatryczni z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 charakteryzują się większymi wymiarami centralnej grubości rogówki (CCT) oraz większą średnicą pochewek nerwu wzrokowego (ONSD) w momencie rozpoznania choroby w porównaniu do grupy dzieci zdrowych.
2. U pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 wymiary centralnej grubości rogówki CCT i średnicy pochewek nerwu wzrokowego ONSD korelują znamienne z wykładnikami stopnia nasilenia kwasicy ketonowej.
3. Uzyskane wyniki pozwoliły na wyznaczenie wartości progowych dla parametrów ONSD i CCT w przewidywaniu podwyższonego ryzyka obrzęku mózgu u pacjentów z nowo

rozpoznaną cukrzycą typu 1 z zaburzeniami gospodarki kwasowo-zasadowej.

Końcowe wnioski oceniającego:

1. Praca stanowi prawidłowo napisaną publikację, w której przedstawiono metody badawcze z zastosowaniem USG przez gałkowego, pachymetrii oraz optycznej tomografii koherentnej w wykrywaniu oraz monitorowaniu ryzyka rozwoju obrzęku mózgu w populacji wieku rozwojowego z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.
2. Doktorant potrafił powiązać wyniki badań biochemicznych, okulistycznych ze stanem klinicznym osób chorych na cukrzycę typu 1 i sprecyzować wnioski wynikające z tych współzależności. Świadczy to o zaangażowaniu osobistym w realizację badań i dobrej współpracy z lekarzami Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.
3. Wyniki z niniejszego badania pozwalają odpowiedzieć na pytania, które z badań narządu wzroku mają wartość prognostyczną rozwoju obrzęku mózgu. Niewątpliwą zaletą przeprowadzonych badań jest analiza po raz pierwszy w Polsce łącznego zastosowania USG przezgałkowego, pachymetrii oraz optycznej tomografii koherentnej
4. Prezentacja wyników badań własnych, w tym tabele i ryciny stanowią wzorowo przygotowaną dokumentację naukowo-badawczą.
5. Wstęp do pracy i prawidłowo przeprowadzona dyskusja świadczą o dużej wiedzy Doktoranta w zakresie diabetologii oraz umiejętności precyzowania spostrzeżeń i wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Nie mam istotnych uwag krytycznych. Jedynie zachęcam Doktoranta do dalszych badań na większej grupie pacjentów celem stworzenia standardów postępowania u pacjentów z cukrzycą typu 1 w okresie dekompensacji metabolicznej.

Ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Krzysztofa Jeziorny jest wysoce pozytywna, spełnia ona wszelkie warunki określone przez aktualną Ustawę o tytule naukowym i stopniach naukowych i wnioskuję o dopuszczenie przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi lek. Krzysztofa Jeziorny do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz równocześnie **wnioskuję o wyróżnienie pracy „Poszukiwanie wczesnych markerów ryzyka wystąpienia obrzęku mózgu na podstawie badań obrazowych u dzieci z kwasicą ketonową w przebiegu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1”**, ponieważ stanowi

ona cenny wkład kliniczny w dziedzinie diabetologii.

Wykazane przez Doktoranta w czasie realizacji pracy doktorskiej prawidłowe myślenie, wysoce profesjonalne wykorzystanie dostępnych badań biochemicznych, okulistycznych dla rozwiązywania postawionych sobie zadań badawczych oraz poprawność merytoryczna i rzetelność ich wykonania, uzasadniają wniosek o wyróżnienie w/w pracy.

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Pediatrii,
Diabetologii i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny


prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec