

dr hab. n. med. Ewa Barg
Katedra i Zakład Podstaw Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich,
ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Lek. Małgorzaty Szymańskiej
pt.: „Ocena zaburzeń metabolizmu kostnego w przebiegu cukrzycy typu I
u dzieci i młodzieży”.

Praca doktorska wykonana w Klinice Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i
Nefrologii I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Promotor: dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Zmysłowska

Cukrzyca typu 1 jest przewlekłą chorobą autoimmunizacyjną związaną z bezwzględnym niedoborem insuliny, co prowadzi do występowania hiperglikemii. Częstość występowania tego schorzenia wzrasta od około 3 do 5% rocznie, szczególnie wśród dzieci w wieku przedszkolnym. Lepsze metody diagnostyczne, nowoczesne metody leczenia powodują znaczne wydłużenie życia tych pacjentów. Mimo tego postępu w przebiegu cukrzycy typu 1 dochodzi do rozwoju powikłań, zarówno ostrych jak i przewlekłych. Częstość ich występowania związana jest również z czasem trwania cukrzycy. Najważniejszym czynnikiem ryzyka przewlekłych powikłań jest niewystarczające wyrównanie metaboliczne choroby, wiążące się przede wszystkim ze stopniem i długością trwania hiperglikemii. Istnieje coraz więcej obserwacji dotyczących występowania zaburzeń metabolizmu kostnego m.in. osteopenii i osteoporozy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Nie do końca poznany jest wpływ gospodarki węglowodanowej na regulację metabolizmu kostnego. Czynniki sprzyjającymi rozwojowi osteopenii/osteoporozy są: niedobór insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), hiperglikemia, kwasica metaboliczna, dyslipidemia, niedobór aktywnej witaminy D, zwiększone wydalanie wapnia z moczem, niższe stężenie wolnych hormonów płciowych, a także współistnienie innych chorób autoimmunizacyjnych m.in. celiakii.

Wiadomo, że zaburzenia metabolizmu kostnego są szczególnie nasilone w momencie klinicznego rozpoznania cukrzycy. Zwykle współwystępująca w tym momencie kwasica ketonowa zwiększa aktywność osteoklastów, niedobór insuliny wpływa na zmniejszenie

wytwarzanie białek, m.in. białek macierzy kostnej, co sprzyja zmniejszeniu mineralizacji kości. Dodatkowymi czynnikami jest zwiększona nicenzymatyczna glikacja białek, kolagenu oraz zmniejszona aktywność osteoblastów. Zaburzenia przepływu krwi w drobnych naczyniach kostnych, a tym samym gorsze odżywienie tkanki kostnej w przypadku angiopatii cukrzycowej oraz zmniejszone wytwarzania 1,25-dihydroksycholekalciferolu przy obecności nefropatii cukrzycowej pogłębiają zaburzenia metabolizmu kostnego.

W ocenianej rozprawie doktorskiej badaniami zostało objętych 100 pacjentów, w tym 40 dziewczynek i 60 chłopców, w wieku od 5,1 do 17,7 lat. hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 zgodnie z wytycznymi WHO. Pacjenci byli dodatkowo pod opieką Centrum Leczenia Osteoporozy i Innych Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży w Łodzi. Dodatkowe schorzenie mającymi potencjalny wpływ na zaburzenia gospodarki mineralnej kości stanowiły kryterium wyłączenia z grupy badanej. Grupę kontrolną stanowiło 52 pacjentów, w tym 33 dziewczynek oraz 19 chłopców w wieku od 7.2 do 18 lat bez zaburzeń tolerancji glukozy i innych zaburzeń metabolicznych oraz złamań kostnych w wywiadzie.

Z zainteresowaniem przeczytałam Wstęp, w którym na blisko 20 stronach Doktorantka przedstawiła zagadnienia dotyczące cukrzycy typu 1, w tym epidemiologii, powikłań zarówno ostrych jak i przewlekłych, w tym zaburzeń metabolizmu kostnego w cukrzycy. Autorka opisała rolę witaminy D, obowiązujące zalecenia jej dawkowania u dzieci i młodzieży, a także metody oceny zaburzeń metabolizmu kostnego. Na rycinie 1 przedstawiono czynniki wpływające na osteoklasty i osteoblasty. W opisie podano źródło na podstawie którego tę rycinę sporządzono, natomiast brakuje tytułu ryciny.

Celem przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej była ocena zaburzeń metabolizmu kostnego w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży.

Badania były przeprowadzone w grupie pacjentów z cukrzycą trwającą do roku. W ocenie recenzenta wskazane było by bardziej precyzyjnie określenie tej grupy, np. w pierwszym roku trwania choroby.

Doktorantka wysunęła kilka hipotez, która pomogły osiągnąć zamierzony cel pracy:

1. Ocena stężenia metabolitu 25OH witaminy D w surowicy dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną.

2. Analiza wykładników metabolizmu kostnego w oparciu o biochemiczne markery obrotu kostnego oraz badania ilościowe (badanie densytometryczne) u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną.
3. Ocena wpływu wyrównania metabolicznego cukrzycy po 7 miesiącach jej trwania na stężenie metabolitu 25OH witaminy D oraz stan mineralizacji kośćca u pacjentów z cukrzycą typu 1.
4. Analiza związku stężenia metabolitu 25OH witaminy D z obecnością częściowej remisji klinicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1.
5. Zaproponowanie schematu diagnostyki zaburzeń metabolizmu kostnego oraz postępowania dotyczącego dawkowania witaminy D u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

W rozdziale materiał i metody autorka przedstawiła parametry przebiegu klinicznego cukrzycy typu 1 opisując badania, które były rutynowo pobierane u pacjentów, a co do których nie ma dalszego odniesienia np. TSH, fT4, ATPO, ATG, haplotyp celiakalny i inne. W ocenie recenzenta część wartości dotyczące HbA1c, c-peptydu z tabeli 1 powinno być przedstawione w rozdziale wyniki. Przedstawione w pracy przykładowe wyniki badania densytometrycznego powinny być opisane jako prawidłowy wynik, a nie tylko wynik badania. W rozdziale tym brakuje również przedstawienia wzoru według którego Autorka wyliczała wartości z-score dla niektórych parametrów.

Autorka przedstawiła w 7 podrozdziałach wyniki przeprowadzonych badań i szczegółowych analiz.

W podrozdziale 1 przedstawiła ocenę stężenia metabolitu 25OHD u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą w porównaniu do grupy kontrolnej, badania kontrolne po 7 miesiącach trwania cukrzycy w porównaniu do grupy kontrolnej. W opinii recenzenta brakuje podziału dodatkowego ze względu na porę roku, co mogłoby być dodatkowym interesującym spostrzeżeniem. Nie jest precyzyjnie określone czy grupa kontrolna miała również pobraną krew 2 krotnie po upływie ok 7 m-cy, czy pobranie było jednokrotne. W tabeli 2 przedstawiono medianę stężenia 25OHD w badanych grupach oraz istotność różnic w stężeniach tego parametru. Wartości 25OHD w momencie rozpoznania cukrzycy były istotnie niższe w grupie badanej. W opisie kolumn wszystkich tabel dotyczących różnic proponowałabym inną nazwę nie jako -p grupa badana vs grupa inna-, ale istotność statystyczną różnicy w badanych grupach.

W podrozdziale 2 Doktorantka porównywała wartości biochemicznych markerów obrotu kostnego stwierdzając istotne różnice w wartościach pomiędzy grupą badaną a kontrolną, zarówno w momencie rozpoznania choroby jak i po kilku miesięcznej obserwacji.

W podrozdziale 3 przeprowadzono analizę wyników badania densytometrycznego pacjentów z grupy badanej i kontrolnej, wykazując istotnie niższe wartości Z-score w grupie pacjentów w cukrzycą. W opisie użyto skrótu BMD-TBLH nie wyjaśniając co on oznacza, natomiast wartości Z-score dla BMD odcinka lędźwiowego zostały opisane. Uzyskany wynik jest bardzo wartościowy dla oceny zaburzeń metabolizmu kostnego, bo wykazuje, że pomimo iż cukrzyca trwa krótko to zaburzenia się ujawniają i pomimo poprawy wyrównania utrzymują się. Co prawda, czas obserwacji średnio 7 miesięcy jest krótki dla oceny zaburzeń kostnych, ale istotny jest aspekt tych zaburzeń ze względu na przewlekłość choroby. W podrozdziale tym wykazano również zależności pomiędzy stężeniami markerów obrotu kostnego a wyrównaniem cukrzycy oraz parametrami remisji w teście z glukagonem. Uporządkowania wymagają opisy testu z glukagonem, tak by nazewnictwo było stale takie same w nazwach rycin. Raz jest w momencie 6', raz w 6 min po podaniu glukagonu. W takiej sytuacji tytuł podrozdziału powinien być inny, dotyczy bowiem nie tylko badania densytometrycznego, ale również także markerów obrotu kostnego.

W podrozdziale 4 Autorka oceniała wpływ wyrównania metabolicznego cukrzycy po 7 miesiącach trwania choroby na stężenie metabolitu wit.D, nie stwierdzając istotnych różnic pomiędzy grupami ze stężeniem HbA1c do 6,5% i powyżej 6,5%.

W podrozdziale 5 Doktorantka analizowała wpływ wyrównania metabolicznego cukrzycy po 7 miesiącach trwania choroby na stan mineralizacji kośćca. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą dobrze i źle wyrównaną. Może warto byłoby się pokusić o dodatkowe porównanie do grupy kontrolnej, szczególnie grupy dobrze wyrównanej. W opinii recenzenta kontrolne badanie densytometryczne wykonane średnio w 7 miesięcy, a w przedziale 6-12 miesięcy, po ujawnieniu choroby może być okresem nieco za krótkim. Wiadomo, że im dłuższy okres lepszego wyrównania i prowadzenie odpowiedniego leczenia może wpłynąć na wynik tego badania.

W podrozdziale 6 Autorka przedstawiła analizę zależności stężenia 25 OHD z obecnością częściowej remisji klinicznej cukrzycy. Nie stwierdziła istotnej różnicy w tych wartościach zależnych od remisji choroby podstawowej.

W podrozdziale 7 Doktorantka wykazała wpływ remisji na wartości pyrylinksu D w moczu oraz wartość BMD TBLH Z-score. Z obowiązku recenzenta sugeruję uporządkowanie tego skrótu, gdyż w różnych częściach pracy ma inną kolejność składowych.

W podrozdziale 8 Doktorantka przedstawiała schematach diagnostyki zaburzeń metabolizmu kostnego oraz postępowania dotyczącego dawkowania wit.D u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą. W ocenie recenzenta rozdział ten powinien znaleźć się w podsumowaniu dysertacji. Stanowił by podstawę do modyfikacji zaleceń dla pacjentów z cukrzycą typu 1. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań wykazują celowość takiego postępowania, tym bardziej, że ustalenie schematów postępowania zarówno dla zespołów prowadzących pacjentów z cukrzycą typu 1, ale także u pacjentów i ich rodzin będzie miało korzystny wpływ zarówno na dalszą poprawę jakości i długości życia poprzez obniżenie ryzyka kolejnych powikłań. Stosunkowo krótki czas obserwacji nie wykazał zapewne wszystkich zaburzeń, a także nie jest znany dalszy ich rozwój. Wskazana byłaby kontynuacja tych badań.

W ocenie recenzenta przedstawione wnioski: 1, 3 i 5 zawierają raczej opis wyników przeprowadzonych badań.

Założone cele pracy doktorskiej zostały zrealizowane, co więcej Autorka wykazała, że zaburzenia w gospodarce mineralnej kości u pacjentów z cukrzycą typu 1 obecne są już w momencie rozpoznania tej choroby. To ważne i nowe spostrzeżenie w diabetologii. W żadnych zaleceniach dotyczących cukrzycy przygotowywanych przez Towarzystwa Naukowe w różnych krajach problem nie był rozpatrywany.

Rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Szymańskiej obejmuje 68 strony tekstu, 3 strony opisu zastosowanych skrótów oraz 15 stron (117 pozycji) piśmiennictwa. Praca zawiera dodatkowo szczegółowy spis treści, spis tabel i rycin oraz załączoną na końcu pracy uchwałę Komisji Bioetycznej o projekcie eksperymentu medycznego.

Cytowane piśmiennictwo zawiera najnowsze prace z obszaru diabetologii i endokrynologii: 22 z zamieszczonych 117 pozycji w pracy to prace z ostatnich 5 lat. Autorka odnosi się również do badań innych autorów sprzed wielu lat. W zestawieniu piśmiennictwa poprawy wymaga pozycja 71 i 105, gdzie nie zachowano typowego układu zapisu cytowanych pozycji. W pozycjach 48, 55, 98 wskazane jest poprawienie zapisu roku wydania cytowanego piśmiennictwa.

Język i styl pracy są poprawne. Nieliczne błędy językowe i gramatyczne (s.17, s.29,s.58, s.61, s.62) nie obniżają wartości pracy. Podkreślenia wymaga strona edytorska pracy, liczne wykresy i tabele zostały bardzo starannie przygotowane.

Wykorzystany w pracy do obliczeń program statystyczny STATISTICA w wersji 13.1 firmy StatSoft wystarczająco pozwolił na zobiektywizowanie uzyskanych wyników badań. Dodatkowo przedstawienie wyników badań, zależnych od wieku, w wartościach z-score, umożliwiło ich porównywanie bez względu na wiek badanej osoby.

W podsumowaniu: stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Małgorzaty Szymańskiej pt. „Ocena zaburzeń metabolizmu kostnego w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży” spełnia wymogi stawiane rozprawie doktorskiej zawarte w Ustawie o stopniach i tytule naukowym z dnia 14 marca 2003 r. i uzasadnia nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych.

Stawiam wniosek do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Małgorzaty Szymańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej. Uzyskane wyniki przeprowadzonych badań wnoszą nowe spojrzenie na problemy zaburzeń metabolizmu kostnego u dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę typu 1.

Mogą stanowić one podstawę do opracowania nowych zaleceń medycznych w postępowaniu z pacjentami z cukrzycą typu 1 w celu zapobieganiu rozwojowi kolejnych powikłań metabolicznych.

7.listopad 2019

Dr hab. Ewa Barg

dr hab. n. med. EWA BARG
specjalista endokrynolog
specjalista endokrynolog
i diabetolog dziecięcy
specjalista pediatra
2718129