

Prof. dr hab. med. Agnieszka Szypowska  
Klinika Pediatrii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa

**Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**mgr Magdaleny Kołodziej**

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

**pt.: "Ocena zmian w siatkówce w oparciu o badanie optycznej koherentnej tomografii (OCT) jako poszukiwanie potencjalnych wykładników fazy przedklinicznej retinopatii u pacjentów z dłuższą trwającą cukrzycą typu 1."**

Obserwuje się w ciągu ostatnich lat stały wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1. Choroba jest rozpoznawana u coraz młodszych dzieci co wpływa na dłuższy czas chorowania. Wraz z długością czasu trwania cukrzycy wzrasta częstość występowania retinopatii cukrzycowej. Powikłanie to może dotyczyć nawet co trzeciego chorego na cukrzycę. Retinopatia cukrzycowa jest główną przyczyną utraty widzenia w populacji osób czynnych zawodowo. Na rozwój i progresję choroby wpływają: stopień wyrównania cukrzycy, czas chorowania, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, białkomocz, ciąża i czynniki genetyczne. W rozpoznawaniu klinicznie jawnej retinopatii cukrzycowej złotym standardem jest angiografia fluoresceinowa dna oka. W ocenie siatkówki stosuje się również szerokokątną, skaningową oftalmoskopię laserową. Z uwagi na inwazyjność powyższych badań poszukuje się metod nieinwazyjnych o większej dostępności oraz mniejszej czaso- i kosztochłonności. Optyczna koherentna tomografia (OCT) jest badaniem nieinwazyjnym, które pozwala na analizę struktury zarówno przedniego, jak i tylnego odcinka oka. Jedną z wersji badania OCT jest metoda HD-OCT. HD-OCT jest metodą o bardzo dużej rozdzielczości, która umożliwia ocenę grubości warstwy naczyniowej oraz poszczególnych warstw neuronalnych siatkówki. Dostępne badania wskazują na możliwość rozwoju retinopatii cukrzycowej już po kilku latach od diagnozy cukrzycy. Biorąc pod uwagę, że pomimo stosowanych nowoczesnych terapii i metod diagnostycznych retinopatia cukrzycowa jest nadal główną przyczyną pogorszenia i utraty widzenia, poszukuje się wczesnych wykładników fazy przedklinicznej choroby.

W swojej pracy Doktorantka podjęła się, oceny zmian w siatkówce w oparciu o badanie optycznej koherentnej tomografii (OCT) jako poszukiwanie potencjalnych wykładników fazy przedklinicznej retinopatii u pacjentów z dłuższą trwającą cukrzycą typu 1. Temat podjęty przez magister Magdaleny Kołodziej jest aktualny i istotny klinicznie.

Praca magister Magdaleny Kołodziej ma typowy układ rozprawy doktorskiej. Dysertacja liczy 102 strony, jej zasadniczą część stanowią: wstęp, cele pracy, metodyka przeprowadzonych badań, analiza statystyczna, wyniki przeprowadzonych badań, dyskusja, wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim, objaśnienie skrótów i piśmiennictwo (126 pozycji, głównie anglojęzycznych). Autorka dołączyła spis 16. rycin i 5. tabel oraz zgodę Komisji Bioetycznej. Praca została przygotowana wzorowo od względem edytorskim.

We wstępie liczącym 19 stron Doktorantka opisuje patogenezę i epidemiologię cukrzycy typu 1 oraz przewlekłe powikłania cukrzycy. Magister Magdalena Kołodziej Autorka dokładnie opisuje patogenezę retinopatii cukrzycowej i budowę siatkówki. Doktorantka zwraca uwagę na patomechanizmy naczyniowe oraz znaczenie neurodegeneracji, która towarzyszy bardzo wczesnym stadiom retinopatii cukrzycowej. Kolejną częścią wstępu jest wnikliwy opis dotychczasowych możliwości leczenia retinopatii cukrzycowej. Autorka opisuje leki podawane miejscowo do wnętrza gałki ocznej oraz fotokoagulację laserową, jak również omawia przyszłe możliwości leczenia. Na koniec tej części Autorka dokładnie omawia narzędzia diagnostyczne do oceny retinopatii cukrzycowej, w tym angiografię fluoresceinową, szerokokątną, skaningową oftalmoskopię laserową oraz optyczną koherentną tomografię. We wstępie wyczerpująco zostały podstawowe aspekty epidemiologii, patogenezy, diagnozy i leczenia retinopatii cukrzycowej.

Magister Magdalena Kołodziej jasno określiła w punktach cele pracy. Celem dysertacji była ocena grubości siatkówki z uwzględnieniem grubości jej poszczególnych warstw przy użyciu badania HD-OCT u pacjentów pediatrycznych i młodych dorosłych z dłuższą trwającą cukrzycą typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną. Kolejnym celem pracy była analiza parametrów przebiegu klinicznego i stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1 u dzieci i młodych dorosłych w odniesieniu do wyników badania HD-OCT. Cele pracy zostały przedstawione jasno i precyzyjnie na podstawie wyczerpującego wstępu.

Rozdział metody liczy 8 stron. Autorka przeprowadziła badanie w grupie 111 pacjentach, dzieci i dorosłych, w wieku 5,6 do 50,8 lat, ze średnim 6-letnim przebiegiem klinicznie jawnej cukrzycy typu 1. Grupę kontrolną stanowiło 36 zdrowych dzieci i młodzieży oraz młodych dorosłych bez zaburzeń tolerancji glukozy dobranych pod względem płci i wieku. Charakterystyka badanej grupy została zawarta w tabeli. Kryteria wykluczenia pacjentów z grupy badanej i kontrolnej zostały klarownie opisane w punktach. Doktorantka umieściła autorską ankietę, na podstawie której oceniała wymogi włączenia/wykluczenia pacjentów z grupy badanej. W metodach brakuje opisanych w punktach kryteriów włączenia do badania.

W rozdziale dotyczącym metodologii doktorantka szczegółowo opisała parametry oceniane w trakcie badania HD-OCT oraz metodę przeprowadzanego badania. Po rozszerzeniu źrenic za pomoc Tropicamidu uzyskiwano 2 skany, w tym skan płamkowy w centrum dołka oraz skan warstwy włókien nerwowych siatkówki obwodowej w centrum tarczy nerwu wzrokowego.

Pobierano wymiary średniej grubości siatkówki w okołodoleczkowych pierścieniach zewnętrznym i wewnętrznym standardowej siatki Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study. Automatycznie mierzono parametry pełnej grubości siatkówki, warstwy komórek zwojowych plamki z zewnętrzną warstwą spłotową, grubości warstwy włókien nerwowych oraz parametry tarczy nerwu wzrokowego. Analizie poddano średnią, minimalną i sektorową grubość warstwy komórek zwojowych plamki. Doktorantka oceniała grubość całkowitą warstwy włókien nerwowych oraz grubość poszczególnych kwadrantów. W analizie tarczy nerwu wzrokowego autorka uwzględniła powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego, powierzchnię pierścienia nerwowo-siatkówkowego, objętość zagłębienia na tarczy n. wzrokowego oraz stosunek zagłębienia do powierzchni tarczy nerwu wzrokowego. Doktorantka przedstawiła na 5. rycinach badane struktury co ułatwia czytelnikowi zrozumieć metodologię badania. Do analizy włączyła tylko dane uzyskane z wysokiej jakości obrazów. W opisie metodologii Doktorantka dokładnie opisuje metodę oceny HbA1c. Autorka oceniała BMI-Z-Score przy pomocy dostępnych online kalkulatorów. W dysertacji brakuje nazw stron internetowych, z programami stosowanymi do oceny BMI.

Analiza statystyczna została przeprowadzona przy pomocy nie budzące żadnych zastrzeżeń metod statystycznych.

Rozdział wyniki badań liczy 14 stron. Doktorantka porównuje wartości parametrów badania HD-CT pomiędzy grupą badaną i kontrolną. Prezentacja wyników odpowiada zastosowanym testom i rozkładowi badanych zmiennych. Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorantka stwierdziła znamienne niższą powierzchnię tarczy nerwu wzrokowego u pacjentów z kilkuletnim przebiegiem cukrzycy typu 1 w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto Autorka stwierdziła u chorych z cukrzycą typu 1 korelację pomiędzy wiekiem pacjentów, przewlekłą hiperglikemią i wahaniami glikemii a grubością parametrów nerwu wzrokowego, dolnego i górnego kwadrantu warstwy włókien nerwowych, centralną grubością plamki oraz poddołkową i skroniową częścią naczyń. Materiał został wnikliwie przebadany, wyniki badań zostały przedstawione w jasny i przejrzysty sposób, zilustrowano je 8. rycinami i 3. tabelami.

W interesującej dyskusji liczącej 17 stron magister Magdalena Kołodziej podkreśla, że po raz pierwszy została przebadana tak duża liczba pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 przy użyciu badania HD-OCT. W dyskusji Doktorantka odnosi się do światowego i krajowego piśmiennictwa. Na podstawie analizy uzyskanych wyników badania Doktorantka wskazuje na kliniczną przydatność jednoczesnego pomiaru grubości naczyń i wybranych parametrów neurodegeneracyjnych przy zastosowaniu HD-OCT. Cała dyskusja świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki, wszechstronnej znajomości literatury oraz umiejętności interpretacji wyników badań. Godne jest podkreślenia opisanie przez doktorantkę ograniczeń przeprowadzonego badania. Na zakończenie dyskusji Doktorantka formułuje trzy wnioski wskazując na przydatność badania HD-OCT jako narzędzia diagnostycznego w przedklinicznej fazie retinopatii cukrzycowej. W obowiązku recenzenta muszę jednak stwierdzić, że w mojej opinii umieszczone na początku dyskusji opisy metod diagnostycznych retinopatii cukrzycowej (angiografii fluoresceinowej oraz optycznej koherentnej tomografii OCT) powinny być przeniesione do wstępu. Uwaga ta jednak w niczym nie umniejsza wartości ocenianej pracy.

Cytowane piśmiennictwo obejmuje 126 pozycji piśmiennictwa polsko- i anglojęzycznego w większości z ostatnich lat.

Wyniki pracy mgr Magdaleny Kołodziej mają znaczenie praktyczne dla chorych na cukrzycę typu 1 i powinny zostać opublikowane. Potwierdzają przydatność badania HD-OCT jako narzędzia diagnostycznego w przedklinicznej fazie retinopatii cukrzycowej. Zaprezentowana do oceny rozprawa doktorska wskazuje na duże doświadczenie doktorantki w pracy naukowo-badawczej. Rozprawa doktorska jest starannie napisana. Poczynione drobne uwagi nie mają wpływu na całościową ocenę.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska magister Magdaleny Kołodziej spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz 882, z późn zm.). W związku z tym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie magister Magdaleny Kołodziej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na wysoką według mojej oceny wartość naukową i praktyczną rozprawy magister Magdaleny Kołodziej zwracam się z prośbą do Wysokiej Rady Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. med. Agnieszka Szypowska



Warszawa 26.11.2019