



**dr hab. Michał Ciborowski**

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Centrum Badań Klinicznych

Laboratorium Metabolomiki

## **RECENZJA**

rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Kołodziej 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”* wykonanej pod kierunkiem Prof. nadzw. Agnieszki Zmysłowskiej z Kliniki Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Dr n. med. Arlety Waszczykowskiej z Kliniki Okulistyki i Rehabilitacji Wzroku Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, będącej promotorem pomocniczym.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska dotyczy wykorzystania optycznej koherentnej tomografii w wysokiej rozdzielczości (HD-OCT) do diagnostyki i monitorowania efektów leczenia pacjentów z cukrzycą i podejrzeniem retinopatii. Retinopatia cukrzycowa to jedno ze specyficznych dla cukrzycy powikłań, które dotyczy mikrokrążenia. Efektem tego powikłania może być nawet utrata widzenia. Obecnie złotym standardem w diagnostyce retinopatii cukrzycowej jest stereoskopowa angiografia fluoresceinowa dna oka, która jest badaniem inwazyjnym. Alternatywą dla tego badania może być nowoczesna i nieinwazyjna metoda OCT. Pozwala ona obrazować struktury przedniego i tylnego odcinka oka (m.in. rogówkę, tęczówkę, ciało szkliste, warstwy siatkówki czy tarczę nerwu wzrokowego). Badanie to jest dokładne i powtarzalne, a ponadto krótkie, co pozwala na szybką diagnozę. Ponadto może być wykorzystywane do monitorowania przebiegu choroby i oceny efektów leczenia. W związku z powyższym zaproponowaną przez Doktorantę tematykę badań, tj. wykorzystanie badania HD-OCT do oceny grubości siatkówki i jej poszczególnych warstw przy użyciu badania HD-OCT u pacjentów z dłuższą trwającą cukrzycą typu 1, uważam za bardzo ważną z punktu widzenia społecznego. Przeprowadzone badania mogą przyczynić się do szerszego wykorzystania nieinwazyjnej metody HD-OCT do wczesnej diagnostyki retinopatii cukrzycowej i monitorowania jej rozwoju.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa liczy 102 strony maszynopisu i ma typowy układ. Po spisie treści Doktorantka zamieściła wstęp teoretyczny oraz cel pracy. W dalszej części znajdują się rozdziały poświęcone grupie badanej, zastosowanej metodologii badań, wykorzystanym metodom statystycznym oraz otrzymanym wynikom badań. Kolejne części rozprawy to dyskusja uzyskanych wyników oraz wnioski. Całość uzupełnia spis rycin i tabel, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów oraz bibliografia.

Wstęp teoretyczny obejmuje 20 stron, a jego pierwsza część poświęcona jest cukrzycy typu 1. Doktorantka przedstawia definicję i epidemiologię cukrzycy, następnie opisane są mechanizmy autoimmunologicznej destrukcji komórek  $\beta$  wysp trzustkowych oraz genetyczne i środowiskowe czynniki ryzyka rozwoju choroby. W dalszej kolejności przedstawione są przewlekłe powikłania cukrzycy, ze szczególnym uwzględnieniem chorób oczu, a zwłaszcza retinopatii cukrzycowej, której poświęcona jest niniejsza rozprawa doktorska. Autorka przybliży czynniki ryzyka wystąpienia retinopatii, patomechanizmy jej rozwoju oraz obecne i przyszłe możliwości leczenia. Ostatnia część wstępu poświęcona jest narzędziom badawczym, które można stosować do diagnostyki i oceny stopnia rozwoju retinopatii cukrzycowej. W tej części rozprawy doktorskiej wyczerpująco opisane są poruszane zagadnienia, co wskazuje na dobre przygotowanie Doktorantki w zakresie tematyki prowadzonych badań. Zabrakło mi jedynie ryciny z obrazem uzyskiwanym z badania metodą OCT, który byłby dobrym uzupełnieniem do opisu przedstawionego na stronie 23.

W kolejnym rozdziale Doktorantka formułuje dwa jasne i zrozumiałe cele pracy. Pierwszy to porównanie parametrów uzyskanych z badania HD-OCT pomiędzy badaną grupą pacjentów z cukrzycą typu 1 a grupą kontrolną. Drugi to analiza parametrów przebiegu klinicznego i stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy u osób z grupy badanej w kontekście wyników badania HD-OCT.

W części metodologicznej Doktorantka opisuje grupę badaną oraz grupę kontrolną. Dla grupy badanej podana jest mediana i rozstęp ćwiartkowy dla wieku, natomiast brakuje tej informacji dla grupy badanej. Ponadto opis grup mógłby być uzupełniony o te wartości dla BMI czy BMI-Z-score, których metoda wyliczania jest opisana w dalszej części tej sekcji. Charakterystyka grupy badanej przedstawiona jest w postaci Tabeli. Doprecyzowania wymaga informacja czy parametry biochemiczne podane w ostatnich pięciu rzędach dotyczą stanu aktualnego czy też w momencie rozpoznania cukrzycy? Rycina przedstawiająca ankietę wypełnianą przez pacjentów celem kwalifikacji do badania jest mało czytelna. Szczegółowo opisana jest metoda HD-OCT oraz przebieg badania. W oparciu o szereg rycin Doktorantka

dokładnie przedstawia informacje jakie można uzyskać na podstawie tego badania. W tej części wspomniane jest również uzyskanie zgody Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na przeprowadzenie tych badań, a kopia zgody znajduje się na końcu rozprawy doktorskiej.

Piąty rozdział to opis zastosowanych metod statystycznych. Według tego opisu sprawdzona została normalność rozkładu uzyskanych wyników badań, natomiast analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy pomocy nieparametrycznego testu Manna-Whitneya. Czy należy przez to rozumieć, że żaden z parametrów zmierzonych w badanej populacji nie miał rozkładu normalnego?

Uzyskane wyniki badań zestawione są w postaci 4 tabel i 9 rycin. Spośród wszystkich parametrów uzyskanych podczas badania HD-OCT wielkość tarczy nerwu wzrokowego różnicowała istotnie statystycznie grupę badaną od kontrolnej. Ponadto odnotowano szereg istotnych statystycznie korelacji pomiędzy parametrami uzyskanymi w badaniu HD-OCT a wykładnikami przebiegu klinicznego cukrzycy typu 1. Część ocenianych parametrów, m.in. powierzchnia pierścienia nerwowo-siatkówkowego czy skroniowa grubość naczyńki, korelują istotnie statystycznie z wiekiem pacjentów w momencie diagnozy bądź w momencie badania. Nasuwa się pytanie. Czy parametry te zmierzone w grupie kontrolnej również korelują z wiekiem pacjentów należących do tej grupy? Informacja ta jest kluczowa by ocenić czy parametry te poprostu zmieniają się z wiekiem czy też zależność od wieku występuje tylko u pacjentów z cukrzycą typu 1.

W dyskusji uzyskanych wyników Doktorantka podkreśla, iż jest to pierwsze badanie z wykorzystaniem techniki HD-OCT w którym wzięła udział tak duża liczba dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1. Następnie przedstawione są dotychczasowe wyniki badań techniką OCT przeprowadzone na dzieciach z cukrzycą typu 1, zespołem Wolframa czy stwardnieniem rozsianym. W dalszej części dyskusji Doktorantka wskazuje, iż zaobserwowane korelacje pomiędzy wykładnikami klinicznymi przebiegu choroby a wybranymi parametrami z badania HD-OCT były wskazywane również przez innych badaczy. Uzyskane wyniki badań są interpretowane w kontekście rezultatów uzyskanych przez innych badaczy. Podsumowując własne wyniki badań Doktorantka wskazuje na związek pomiędzy wybranymi parametrami HD-OCT a przewlekłą hiperglikemią, wiekiem pacjentów czy też czasem trwania cukrzycy, co wskazuje na przydatność badania HD-OCT do oceny przedklinicznej fazy retinopatii cukrzycowej zarówno u pacjentów pediatrycznych, jak i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1.

Wyciągnięte przez Doktorantkę wnioski z przeprowadzonych badań zostały zestawione w rozdziale 8 w postaci 3 punktów. Są one klarowne i w sposób rzeczowy odpowiadają na postawione cele pracy. Doktorantka wskazuje na przydatność badania HD-OCT do rozpoznawania retinopatii cukrzycowej w fazie przedklinicznej i potrzebę przeprowadzania tego badania u pacjentów z kilkuletnim przebiegiem klinicznym cukrzycy typu 1.

Cytowane piśmiennictwo obejmuje 126 pozycji, z czego ponad 70% to prace opublikowane w ostatnim dziesięcioleciu. Są to w większości prace anglojęzyczne.

Podsumowując, uważam, iż rozprawa doktorska mgr Magdaleny Kołodziej porusza bardzo ważne zagadnienie kliniczne, tj. możliwość wykorzystania nieinwazyjnego badania HD-OCT w diagnostyce retinopatii cukrzycowej u dzieci i młodych dorosłych z cukrzycą typu 1. Uzyskane wyniki poszerzają naszą wiedzę odnośnie zależności pomiędzy klinicznymi wykładnikami przebiegu cukrzycy typu 1 a stanem zdrowotnym narządu wzroku.

Z poziomu recenzenta nie mogę pominąć kilku tzw. „literówek”, które zauważyłem czytając tą pracę. Ponadto na stronie 10 jako angielska nazwa retinopatii cukrzycowej podana jest nazwa łacińska, *retinopathia diabetica*. Pragnę jednak podkreślić, że zarówno wymienione w recenzji uwagi jak i błędy edytorskie nie podważają wartości merytorycznej przeprowadzonych badań.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż spełnia ona 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.). Wnioskuje zatem do Rady Nauk Medycznych Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie niniejszej rozprawy doktorskiej i dopuszczenie mgr Magdaleny Kołodziej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, dn. 28.11.2019 r.



dr hab. Michał Ciborowski