

Poznań 16.08.2022 r.

Prof. dr hab. med. Aleksandra Araszkiwicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja

**rozprawy przygotowanej na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
przez lek. Martę Jankowską**

*pt. Ocena autofluorescencji skóry i jej związku z kontrolą glikemii, markerami ryzyka
sercowo-naczyniowego i powikłaniami naczyniowymi u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1*

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Beata Mianowska

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Rozprawa doktorska lek. Marty Jankowskiej dotyczy badań nad gromadzeniem zaawansowanych produktów glikacji białek w skórze w populacji dzieci z cukrzycą typu 1. Pomimo postępu w farmakoterapii oraz coraz szerszego wprowadzania do leczenia cukrzycy typu 1 nowoczesnych technologii, przewlekłe powikłania choroby stanowią istotny problem kliniczny, prowadząc do inwalidztwa i przedwczesnych zgonów. Nadal w populacji nastolatków ze źle kontrolowaną chorobą częstość występowania co najmniej jednego rodzaju powikłań przewlekłych przekracza 30%. W patogenezie późnych powikłań cukrzycy typu 1 podstawową rolę odgrywa przewlekła hiperglikemia, prowadząca do aktywacji stresu oksydacyjnego i gromadzenia zaawansowanych produktów glikacji białek (AGEs). Stężenie krążących AGEs i ich tkankowa akumulacja są wskazywane jako markery ryzyka rozwoju powikłań. Równocześnie odzwierciedlają one długookresowe wyrównanie glikemii u pacjentów z wieloletnią cukrzycą typu 1. Uznaną metodą oznaczania akumulacji AGEs w skórze jest metoda autofluorescencji skóry (sAF). W wielu badaniach, prowadzonych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 wykazano, że wartości sAF korelują z aktualnym i długotrwałym wyrównaniem cukrzycy ocenianym wartościami hemoglobiny glikowanej (HbA1c) oraz ze współistnieniem przewlekłych powikłań cukrzycy – zarówno mikronaczyniowych jak i makronaczyniowych. Niewiele jest natomiast takich danych w

populacji pediatrycznej. W opublikowanym w 2021 roku przeglądzie systematycznym dotyczącym klinicznego znaczenia oceny sAF u pacjentów z cukrzycą znalazły się tylko dwie prace dotyczące dzieci z cukrzycą typu 1. Stąd celem pracy badawczej doktorantki było zbadanie korelacji pomiędzy sAF a długotrwałym wyrównaniem glikemii, czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i współistnieniem powikłań mikronaczyniowych cukrzycy. Podjęty temat badawczy jest oryginalny, spójny, przyczynia się do pogłębienia wiedzy i ma istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do oceny praca doktorska została przygotowana w formie manuskryptu.

We wstępie doktorantka przedstawia aktualne kryteria wyrównania cukrzycy u dzieci z cukrzycą typu 1, dostępne metody oceny wyrównania glikemii oraz szeroko opisuje celowość i metodykę oznaczania akumulacji zaawansowanych produktów glikacji białek. Rozdział ten stanowi doskonałe naukowe uzasadnienie prowadzonych badań w populacji pediatrycznej z podkreśleniem wyboru oceny zawartości AGEs w skórze metodą autofluorescencji.

Cele pracy sformułowane są jasno jako: ocena związku sAF z wyrównaniem glikemii ocenianym aktualnym i średnim wieloletnim stężeniem HbA1c, z markerami ryzyka sercowo-naczyniowego i obecnością powikłań mikronaczyniowych, z charakterystyką kliniczną dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz porównanie wartości sAF u młodocianych pacjentów z cukrzycą typu 1 z wartościami sAF u dzieci i młodzieży bez cukrzycy.

W rozdziale Metody badawcze doktorantka precyzyjnie opisuje przeprowadzane procedury nieinwazyjne oraz oceniane parametry laboratoryjne. Do grupy badanej włączono 348 pacjentów (166 dziewcząt i 182 chłopców) w średnim wieku 14,3 lat z czasem trwania choroby 5,6 lat. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 85 osób (44 chłopców i 41 dziewcząt). Mediana sAF w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 była wyższa niż w grupie kontrolnej. Typowo stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy wartościami sAF a wiekiem badanych oraz czasem trwania cukrzycy. Ciekawe są porównania wyników w grupie badanej i kontrolnej w poszczególnych grupach wiekowych. Istotne klinicznie są uzyskane korelacje pomiędzy gromadzeniem AGEs a aktualnym, ale też średnim wynikiem HbA1c z wielu lat. Wyniki sAF były związane z ilością tkanki tłuszczowej, ale nie różniły się w zależności od wskaźnika masy ciała (BMI) pacjentów. Doktorantka w badanej grupie stwierdziła obecność tylko pojedynczych przypadków powikłań, stąd nie przeprowadzała dalszej analizy ich związku z sAF. Jednakże te wyniki autofluorescencji wydają się być wyższe niż u pozostałych dzieci. W sposób niezależny wynik sAF był związany z wiekiem, wieloletnim średnim wynikiem HbA1c, płcią żeńską, stężeniem białka C-reaktywnego oraz celiakią.

Zaprezentowana praca doktorska oraz uzyskane w toku badań wyniki stanowią znakomite uzupełnienie dyskusji na przydatnością kliniczną oznaczania akumulacji zaawansowanych produktów glikacji białek w skórze u chorych na cukrzycę. Niewiele było bowiem dotychczas takich doniesień w populacji pediatrycznej. Ilościowo włączone grupy pacjentów pozwoliły doktorantce na uzyskanie istotnych korelacji, co było niełatwe ze względu na stosunkowo duży rozrzut wyników. Bardzo istotne jest wykazanie przez doktorantkę wyższych wyników sAF w cukrzycy typu 1 w porównaniu do zdrowych dzieci w każdym przedziale wiekowym. Już przy tak krótkim czasie trwania choroby, średnio poniżej 6 lat, poziom glikacji białek jest trwale i istotnie wyższy, co rzutuje na rokowanie tych dzieci. Wpływ nawet nieznacznie podwyższonych wartości sAF możemy zobaczyć dopiero wiele lat później u dorosłych chorych.

Klinicznie istotne jest zwrócenie uwagi na dodatnią korelację pomiędzy sAF a średnią wartością hemoglobiny glikowanej. Celem bowiem leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 nie jest doraźna poprawa glikemii, ale wydłużenie życia i poprawa jego komfortu. Zarówno bowiem średnia wartość HbA1c jak i wyniki sAF mają znaczenie rokownicze, ponieważ w wymiarze wieloletnim odzwierciedlają ryzyko rozwoju późnych powikłań choroby. Uzyskane dodatnie korelacje sAF z wiekiem i czasem trwania choroby są spójne z danymi literaturowymi. Odzwierciedlają one przewlekłe narażenie na hiperglikemię. Pomiar sAF mógłby być wykorzystywany zatem do oceny wieloletniego wyrównania cukrzycy u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, w komplementarności do wyników HbA1c. Mógłby również zastąpić ocenę wyrównania przy pomocy średniej HbA1c jeśli takich danych nie posiadamy lub występują u pacjenta czynniki fałszujące wynik hemoglobiny glikowanej.

Badanie autofluorescencji jest proste i nieinwazyjne. Dzieci z podwyższonymi wartościami sAF, zgodnie z danymi literaturowymi, mogą mieć już wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe. Taki związek może pośrednio potwierdzać uzyskana przez doktorantkę dodatnia korelacja pomiędzy sAF a procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie. Jednakże doktorantka nie uzyskała istotnych korelacji pomiędzy sAF a promiażdżycowymi frakcjami lipidów czy podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego. Uzyskanie takiego związku może wymagać znacznie dłuższego czasu trwania choroby i obserwacji prospektywnej. Bardzo ciekawa jest natomiast uzyskana przez doktorantkę ujemna korelacja pomiędzy sAF a poziomem podstawowej przemiany materii (BMR) oraz dodatnia pomiędzy sAF a dawką bazową insuliny. Wyniki te mogą pośrednio odzwierciedlać korzystny wpływ

prozdrowotnego stylu życia oraz większej aktywności fizycznej, które to poprzez podwyższenie BMR mogą wpływać na obniżenie glikacji białek.

W projekcie starannie opracowano wszystkie etapy badania, a zastosowane nowoczesne metody pozwoliły na realizację celów. Istotne było wykonanie analizy w jednorodnej, dużej populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 poniżej 18 roku życia oraz dobranie odpowiedniej grupy kontrolnej, co pozwoliło na określenie różnic w zakresie sAF oraz uzyskanie istotnych korelacji. Doktorantka słusznie zwraca uwagę na zasadność odnoszenia pomiarów sAF u dzieci do wartości referencyjnych dla danej populacji.

Wnioski rozprawy doktorskiej odpowiadają na postawione cele, sformułowane zostały jasno i zawierają treści wnoszące nowe elementy do istniejącej wiedzy w podjętym temacie badawczym. Manuskrypt został przygotowany bardzo starannie, przejrzyście i wnikliwie.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowane w formie manuskryptu, zawiera dane o dużym znaczeniu naukowym i praktycznym. Uzyskane wyniki i wnioski stanowią istotny wkład do dotychczasowej wiedzy w podjętym temacie badawczym.

Biorąc pod uwagę całość pracy lek. Marty Jankowskiej uważam, że Kandydatka poprzez swoje badania, analizy oraz wnioskowanie przyczynia się do postępu w dziedzinie badań nad cukrzycą i powikłaniami naczyniowymi.

Wartość podjętego tematu, poprawność formułowania, kompletność problemów i hipotez badawczych, dobór metod i narzędzi badawczych, umiejętność wykorzystania danych źródłowych i dobór literatury, zastosowana metodyka, trafność wskazania mocnych i słabych stron pracy, a przede wszystkim wyniki mające ważne implikacje kliniczne pozwalają na stwierdzenie, że praca spełnia warunki wymagane od dysertacji doktorskich. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Wnoszę więc o dopuszczenie lek. Marty Jankowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na znaczący wkład naukowy wyników badań Doktorantki wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkievicz

A. Araszkievicz

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkievicz
specjalista chorób wewnętrznych i diabetologii
8560839