



Dr hab. n. med. Grażyna Deja prof. SUM

Katowice 5.09.2022

Klinika Diabetologii Dziecięcej

Śląski Uniwersytet Medyczny

Ul. Medyków 16, 40-752 Katowice

Tel. 608479854;

e-mail: [gr.deja@gmail.com](mailto:gr.deja@gmail.com)

**Sz. P.**

**Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Piastowska-Ciesielska**

**Prodziekan ds. Nauki Wydziału Lekarskiego**

**Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

Szanowna Pani Dziekan

Niniejszym przesyłam recenzję rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Marty Jankowskiej 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 ”.

Z wyrazami szacunku

Grażyna Deja

## **Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych**

**lek. med. Marty Jankowskiej zatytułowanej:**

**„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: dr hab. n. med. Beata Mianowska**

W tradycyjnym rozumieniu naturalnego przebiegu cukrzycy typu 1, choroba ta ma charakter progresywny. Głównym celem terapii wciąż pozostaje stałe dążenie do utrzymania stanu okołonormoglikemii, jako czynnika warunkującego zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań przewlekłych. Jednakże pomimo znacznego postępu w zakresie leczenia cukrzycy z zastosowaniem nowoczesnych technologii czyli osobistych pomp insulinowych oraz systemów ciągłego monitorowania, nie wszyscy pacjenci uzyskują zadowalający stopień wyrównania metabolicznego. Z biegiem czasu leczenie substytucyjne insuliną staje się bowiem coraz bardziej uciążliwe dla pacjentów, coraz trudniej utrzymać długoletnią motywację do prowadzenia stałej, precyzyjnej samokontroli. Powszechnie znamy patogenezę i konsekwencje powikłań przewlekłych cukrzycy, potrafimy je coraz lepiej diagnozować i leczyć, aczkolwiek wciąż szukamy nowych markerów, które pozwoliłyby na jeszcze lepszą stratyfikację pacjentów szczególnie zagrożonych w przyszłości. W sferze zainteresowania naukowców w dziedzinie diabetologii, pozostaje stale poszukiwanie nowatorskich sposobów, by pacjentów nie prezentujących jeszcze powikłań przewlekłych, w prosty, aczkolwiek precyzyjny sposób zidentyfikować, w kontekście potencjalnego wystąpienia tych zaburzeń w kolejnych latach.

W te poszukiwania bardzo dobrze wpisuje się praca doktorantki lek. med. Marty Jankowskiej zatytułowana: „Ocena autofluorescencji skóry i jej związku z kontrolą glikemii, markerami ryzyka sercowo-naczyniowego i powikłaniami naczyniowymi u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1”. Temat podjęty przez doktorantkę jest ważny i aktualny, a dodatkowym atutem jest fakt, że praca powstała w jednym z wiodących ośrodków diabetologicznych w Polsce, znanym z rzetelności i innowacyjności realizowanych projektów.

Przedstawiona do recenzji praca o typowym układzie rozprawy doktorskiej liczy 100 stron, w tym 13 tabel, 28 ryciny oraz 124 pozycje piśmiennictwa. Praca rozpoczyna się spisem treści, po którym następuje bogaty wstęp, szczegółowo opisane cele pracy, materiał i metodyka, obszerne wyniki i wyczerpująca dyskusja zakończona sformułowaniem wniosków. W dalszej kolejności przedstawiono spis rycin i tabel, streszczenie w j. polskim i angielskim oraz objaśnienia skrótów. Rozprawa kończy się zestawieniem anglojęzycznego oraz polskiego piśmiennictwa (głównie z ostatnich lat), na które w swojej dysertacji powołuje się autorka.

We wstępie liczącym 15 stron, doktorantka skrótowo omawia ogólne zagadnienia dotyczące diagnozowania i leczenia cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej, a następnie w wyczerpujący sposób przedstawia aktualne poglądy na temat epidemiologii i patogenezę przewlekłych powikłań cukrzycy. W dalszej kolejności bardzo szczegółowo opisuje metody oceny końcowej produkcji glikacji, w tym zastosowaną w pracy doktorskiej metodę pomiaru autofluorescencji skóry (sAF). Na zakończenie wstępu przedstawia dość skąpe doniesienia naukowe na temat klinicznego znaczenia oceny autofluorescencji skóry, stanowiące podstawę do zaproponowania tematu swojej rozprawy doktorskiej. Dużym walorem podjętego tematu jest fakt, że jest to problem stosunkowo mało przebadany w populacji pediatrycznej, a wyniki badań przeprowadzonych wśród dorosłych są niejednoznaczne. Zawarte we wstępie informacje, przedstawione w interesujący sposób, oparte o bogaty przegląd literatury, w tym także wiele istotnych publikacji pochodzących z ośrodka macierzystego, wskazują na doskonałe merytoryczne przygotowanie autorki.

Mając na uwadze potencjalne możliwości wykorzystania prostej metody badania autofluorescencji skóry w kontekście rozwoju późnych powikłań cukrzycowych u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 doktorantka sformułowała jasno cele swojej rozprawy doktorskiej. A mianowicie, postanowiła ocenić zależności pomiędzy wartościami sAF a: 1) aktualnym i długookresowym wyrównaniem glikemii ocenianym stężeniem HbA1c, 2) markerami ryzyka sercowo-naczyniowego, 3) obecnością powikłań mikronaczyniowych cukrzycy (mikroalbuminurii, retinopatii cukrzycowej, zaćmy), 4) czynnikami klinicznymi pacjentów (wiek, płeć, współistnienie chorób towarzyszących). Ponadto autorka zaplanowała porównanie wartości sAF pacjentów z cukrzycą z wartościami w grupie dzieci bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Dokładnie sformułowane założenia pracy autorka realizuje dobierając w odpowiedni sposób materiał i metodykę pracy. Dość liczną grupę badaną (348 dzieci) stanowili pacjenci chorujący na cukrzycę typu 1 pozostający pod opieką Poradni Diabetologicznej przy Klinice Pediatrii, Diabetologii, Onkologii, Hematologii i Nefrologii UM w Łodzi. Do badania zaproszono także dzieci z prawidłowym stężeniem HbA1c i brakiem udokumentowanych zaburzeń gospodarki węglowodanowej jako grupę kontrolną (85 dzieci). Jasno sprecyzowano kryteria włączenia do badania, jak również szczegółowo opisano metody badawcze, w tym sposób zastosowania urządzenia AGE Reader do pomiaru autofluorescencji skóry, analizatora składu masy ciała oraz szereg badań klinicznych i laboratoryjnych. Warto podkreślić, że w pracy zastosowano zgodne z potrzebami nowoczesne metody statystyczne, w tym stworzono model korelacji wieloczynnikowej wskazujący zmienne najlepiej opisujące zależność pomiędzy stężeniami sAF a ocenianymi parametrami klinicznymi i biochemicznymi, który rzetelnie pozwolił na porównanie siły oddziaływania wielu parametrów na wystąpienie jakiegoś zjawiska.

Wyniki pracy autorka omawia bardzo obszernie i drobiazgowo (na 30 stronach), prezentując je w różnych aspektach i wykorzystując wiele przejrzystych rycin i tabel. Konsekwentnie zgodnie z zaplanowanymi celami dysertacji, przeprowadza analizę zależności pomiędzy

wartościami sAF a stężeniem HbA1c, parametrami gospodarki lipidowej, analizy składu ciała, zapisu ABPM oraz danymi klinicznymi (obecność powikłań mikronaczyniowych, zaćmy, chorób współistniejących, danymi osobniczymi). Wstępnie zaobserwowane istotne zależności w analizie jednoczynnikowej, weryfikuje w modelu wieloczynnikowym. I tak ostatecznie potwierdza korelację dodatnią stężenia sAF z następującymi parametrami: wiek w chwili badania, średnie wieloletnie stężenie HbA1c, płeć żeńska, stężenie CRP, współistnienie celiakii oraz korelację ujemną z wartością BMR (podstawowa przemiana materii – parametr z pomiaru składu masy ciała). Wykazuje także, że mediana wartości sAF w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 jest istotnie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną zarówno przy analizie ogólnej, jak i w poszczególnych grupach wiekowych.

W interesującej dyskusji doktorantka dość szeroko i obiektywnie odnosi się do wyników innych autorów zajmujących się podobną tematyką. Umiejętnie interpretuje własne wyniki i konfrontuje je z wynikami innych nielicznych badań, próbuje wytłumaczyć odmiennosc własnych wyników. Do niektórych swoich wyników podchodzi z ostrożnością, jak np. do dodatniej korelacji podwyższonego stężenia sAF z białkiem CRP oraz towarzyszącą celiakią, uznając że obserwacje te wymagają dalszych badań w większej grupie pacjentów i dłuższego okresu analizy. Brak bezpośredniego związku wartości sAF z markerami ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie w odróżnieniu od opisywanych w literaturze badań, tłumaczy stosunkowo dobrym wyrównaniem metabolicznym swoich pacjentów i zbyt krótkim czasem trwania choroby. Uwagi te w pełni są zgodne z wiedzą i opinią recenzenta na ten temat - świadczą o dużej dojrzałości naukowej doktorantki i doskonałym zrozumieniu obserwowanych zjawisk.

Podsumowaniem pracy jest 5 wniosków, które autorka formułuje w sposób zwięzły i przejrzysty. Są one klarowną odpowiedzią na postawione na wstępie cele rozprawy i wynikają w pełni z przedstawionych wyników i analiz. I tak doktorantka: po pierwsze potwierdziła, że w badanej grupie dzieci z cukrzycą autofluorescencja skóry dobrze odzwierciedla długookresową kontrolę glikemii ocenianą średnimi wartościami HbA1c z całego okresu trwania cukrzycy. Co prawda wartości sAF nie oceniają dobrze ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą o stosunkowo krótkim czasie trwania i bez współistniejących powikłań mikronaczyniowych. Jednakże z drugiej strony autorka wykazała ujemną korelację pomiędzy sAF a poziomem podstawowej przemiany materii, co świadczy o korzystnym stanie metabolicznym osób z niższymi wartościami sAF. Praktycznym wnioskiem z przeprowadzonego badania jest spostrzeżenie, że wartości sAF u dzieci z cukrzycą są istotnie wyższe od dzieci zdrowych, więc mógłby to być kolejny parametr łatwy do badania w praktyce klinicznej, będący uzupełnieniem celów terapeutycznych. Warto zauważyć, że stężenia sAF doktorantka oceniała zarówno w bardzo dużej grupie pacjentów, jak również w dużej, przekrojowej pod względem wieku, grupie dzieci zdrowych, tworząc niejako własną normę populacyjną. Świadczy to o wysokiej wiarygodności uzyskanych wyników i możliwości wykorzystania tych badań w realizacji kolejnych projektów naukowych. Ponadto kolejnym praktycznym wnioskiem o potencjalnie dużym znaczeniu klinicznym we współczesnych

czasach dużej migracji chorych, jest sugestia doktorantki, że badanie sAF proste do wykonania, może być wiarygodnym wynikiem oceny wyrównania glikemicznego w przeszłości, pacjentów z nieznaną w pełni historią choroby.

## **Podsumowanie**

Zaprezentowana do oceny rozprawa doktorska wskazuje na duże doświadczenie doktorantki w pracy naukowo-badawczej. Tezy tej oryginalnej pracy zostały dobrze przemyślane, materiał rzetelnie i wnikliwie opracowany, a podsumowanie i wysunięte wnioski świadczą o wysokich umiejętnościach logicznej i samodzielnej analizy. Z punktu widzenia recenzenta chciałabym ponadto podkreślić, że praca została przygotowana pod względem edytorskim bardzo solidnie. Autorka w precyzyjny sposób wprowadza czytelnika w temat i prowadzi przez kolejne etapy dysertacji aż do sformułowania wniosków końcowych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. med. Marty Jankowskiej zatytułowana: „Ocena autofluorescencji skóry i jej związku z kontrolą glikemii, markerami ryzyka sercowo-naczyniowego i powikłaniami naczyniowymi u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1” spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych. W związku z tym mam przyjemność przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Marty Jankowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysoką wartość merytoryczną i oryginalność podjętego tematu wnoszę o wyróżnienie rozprawy.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Grażyna Deja Prof. SUM