

Klinika Diabetologii
Dziecięcej

40-752 Katowice
ul. Medyków 16
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Pediatrii
Kliniki Diabetologii
Dziecięcej
Prof. dr hab.n.med.
Przemysław Jarosz-
Chobot

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 207 16 57
fax: (+48 32) 207 17 21
klinika.diabetologii@sum.edu.pl

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Anny Baranowskiej - Jaźwieckiej

zatytułowanej:

Analiza związku pomiędzy stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c), a wybranymi parametrami krwinki czerwonej u dzieci w cukrzycy typu 1.

Dobrze znanym faktem jest wysokie globalne obciążenie cukrzycą typu 1. Wzrastająca zapadalność cukrzycy u dzieci i młodzież ostatnich dekad spowodowała, że dzisiaj jest to najczęstsza choroba przewlekła wieku rozwojowego. Niestety, dodatkowo jej przebieg jest w wysoki odsetku modyfikowany przez liczne choroby współistniejące. Cukrzyca jest zatem, istotnym problemem medycznym, społecznym, politycznym.

Opieka holistyczna nad pacjentem z cukrzycą ukierunkowana jest na dążenie do celu jakim jest około-normoglikemia. Stabilne wyrównanie glikemii jednoznacznie przekłada się na znaczące zmniejszenia ryzyka cukrzycowych powikłań naczyniowych i wydłużenie życia.

Pozyskanie i stałe poszerzanie wiedzy diabetologicznej wraz z wdrażaniem nowych rozwiązań, otwartość na nowe technologie oraz postępowanie z zasadami zdrowego stylu życia są podstawowymi filarami opieki diabetologicznej.



Od blisko 50-ciu lat, złotym standardem długofalowego monitorowania wyrównania glikemii jest biochemiczne oznaczenie tzw. hemoglobiny glikowanej - HbA1c. Ten doskonały parametr wytycza cele opieki diabetologicznej, zarówno w obrazie ogólnym (np. zalecenia, benchmarking jednostek) jak i samej jednostki - osoby z cukrzycą.

Z drugiej strony, wynik laboratoryjny hemoglobiny glikowanej niesie za sobą pewne ograniczenia. Świadomość i znajomość ograniczeń otrzymanej wartości HbA1c jest bardzo ważna, gdyż jako wyznacznik retrospektywnej oceny warunkuje interpretację przebiegu klinicznego cukrzycy danego pacjenta. Szczególnie, że jest to jedyny czynnik modyfikowalny dla istotnego zmniejszenia ryzyka powikłań naczyniowych cukrzycy.

Mając na uwadze powyższe, rozprawa doktorska lekarza Anny Baranowskiej-Jaźwieckiej poświęcona zagadnieniom oceny analizy związku pomiędzy stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) a wybranymi parametrami krwinki czerwonej u dzieci w cukrzycy typu 1 stanowi ważny element poszerzenia wiedzy naukowej i klinicznej w tym obszarze wiedzy.

Podkreślić należy również informację, iż *Badanie przeprowadzono ze środków Diamentowego Grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Numer grantu DI 2011 022641*, co zapewne odpowiada za dobre przygotowanie pracy badawczej.

Dysertacja obejmuje wraz ze streszczeniami, objaśnieniami skrótów, wykresami, tabelami i ilustracjami 99 strony wydruku komputerowego formatu A4. Należy podkreślić świetne graficzne opracowanie pracy, na które składa się 10 rozdziałów, szerokie ujęcie ilustracyjne wyników: 7 tabel i 46 rycin.

Układ pracy jest prawidłowy.

Wprowadzenie do tematyki rozprawy jest przygotowane wzorowo, wieloaspektowo. Szeroko i w pełni oddaje całokształt oraz złożoność zadania. W ten też sposób powstał bardzo dobry, poznawczy i kliniczny warsztat do kolejnych podejmowanych przed Doktorantką etapów pracy. Tym bardziej, że Doktorantka dodała opis nowych, coraz szerzej stosowanych parametrów oceny wyrównania glikemii.

Głównym celem pracy była próba odpowiedzi na pytanie czy istnieje związek pomiędzy zmiennością wybranych parametrów czerwonych krwinek, a stężeniem hemoglobiny HbA1c u dzieci z cukrzycą typu 1.

Do realizacji tego zadania Doktorantka posłużyła się dwoma celami szczegółowymi:

1. Oceny związku zmienności parametrów czerwonych i stężenia hemoglobiny płodowej (HbF) oraz hemoglobiny A2 (HbA2) a wartością HbA1c u dzieci z cukrzycą typu 1.
2. Analizy związku wybranych czynników genetycznych wpływających na stężenie HbF i HbA2 a stężeniem HbA1c u dzieci z cukrzycą typu 1.

Doktorantka, w prawidłowo prospektywnie budowanej bazie, zgromadziła obszerne dane od 393 pacjentów pediatrycznych z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 leczonych w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii I Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz od 237 dzieci nieobciążonych zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (grupa kontrolna) z Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi, Ośrodka Pediatrycznego im. Marii Konopnickiej. Algorytm doboru pacjentów zilustrowano w sposób profesjonalny dla publikacji naukowej.

Zgodnie z metodyką pracy u wszystkich dzieci badanych w trakcie rutynowych wizyt w poradni i/lub podczas hospitalizacji przeprowadzono co najmniej 3 jednoczesne oznaczenia HbA1c, HbA2 i HbF w ciągu minimum 12 miesięcy (przy pomocy referencyjnej metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) oraz minimum jedno oznaczenie morfologii krwi obwodowej i stężenia hormonów tarczycy. Przy każdym oznaczeniu zbierano dane kliniczne opisujące leczenie cukrzycy. Obejmowały one: wiek, masa ciała i wysokość pacjenta przy kolejnych oznaczeniach stężeń HbF i HbA1c, średnie glikemie, średnią liczbę pomiarów, odchylenie standardowe, dawka dobowy insuliny dla okresu poprzedzającego pomiar o 1 miesiąc, a także rodzaj insulinoaterapii.

W czasie rutynowych hospitalizacji oceniano stężenie hormonów: TSH i fT4 oznaczano metodą immunochemiczną z użyciem mikrocząsteczek i znacznika chemiluminescencyjnego (CMIA) (Alinity i TSH, Ality i fT4, Abbott, USA).

Ponadto wykonano badanie genetyczne oceny polimorfizmów HbF.

Projekt badania otrzymał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w Uchwale nr RNN/365/12/KB z 22 maja 2012 roku.

Podsumowując, zarówno metodyka dysertacji, dobór grup badanych jak i analiza statystyczna są szczegółowo i właściwie opisane. Nie budzą wątpliwości recenzenta.

Doktorantka przedstawiła wyniki dysertacji z szeroką analizą wiele parametrów, przede wszystkim skupiając się na ich jasnym graficznym przekazie dla odbiorcy.



W badanej grupie zaobserwowała korelację wartości HbA1c z wiekiem pacjentów ($R=0,22$), długością trwania cukrzycy ($R=0,22$), średnią glikemią z 30 dni poprzedzających pomiar ($R=0,71$), liczbą pomiarów glikemii w czasie doby ($R=0,29$) i dawką insuliny na dobę ($R=0,25$).

Wykazała korelację pomiędzy wartością HbA1c a HbA2 ($R=-0,34$). Natomiast nie stwierdziła analogicznej zależności z wartością hemoglobiny płodowej. Zaobserwowała również korelację pomiędzy HbA1c a wartością fT4 ($R=0,17$) oraz odwrotną, istotną statystycznie zależność pomiędzy HbA2 a wartością fT4 ($R=-0,18$).

Współistnienie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w badanej grupie istotnie wpływało negatywnie na wartość HbA1c. Doktorantka nie stwierdziła zależności pomiędzy HbA1c a wartością hemoglobiny krwi obwodowej, natomiast zaobserwowała zależność z MCHC ($R=0,14$).

W wykonanej analizie wieloczynnikowej jako istotne statystycznie zmienne niezależne pozostały HbA2, średnia glikemia z 30 dni przed pomiarem i średnia liczba pomiarów glikemii na dobę z 30 dni przed pomiarem, a w modelach mieszanych powyższe i wiek pacjentów.

Interesującym i ważnym faktem jest to, że w grupie kontrolnej nie potwierdzono zależności pomiędzy HbA1c a HbA2.

W analizie genetycznej stwierdzono związek polimorfizmu rs9399137 regionu genów *HBSIL-MYB* na stężenie hemoglobiny glikowanej i płodowej.

W dalszej części pracy Doktorantka poprowadziła obszerną i dojrzałą dyskusję, opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz ponad 250 pozycjach piśmiennictwa krajowego i zagranicznego. Jest to bardzo dobrze opracowana część rozprawy. Doktorantka w dyskusji przedstawia bardzo dobrą znajomość omawianej tematyki. Ponadto, umiejętnie, szeroko interpretując wyniki, Autorka wskazuje na ich interesujące uzasadnienia, w tym także i ograniczenia. Z tym niełatwym wyzwaniem lekarz Anna Baranowska-Jaźwiecka poradziła sobie doskonale, jednocześnie dokumentując dotychczas nieopisaną zależność pomiędzy wartościami hemoglobiny A1c, a HbA2 oraz związku autoimmunologicznego zapalenie tarczycy i stężenia wolnych hormonów tarczycy ze stężeniem hemoglobin A1c i A2. Jak słusznie wskazała, „*Opisywane zjawiska wymagają dalszych badań dla znalezienia źródeł zależności, niemniej warto analizując wynik hemoglobiny glikowanej brać pod uwagę również te czynniki*”.

Na podstawie analizy zebranego materiału Doktorantka prawidłowo sformułowała poniższe 3 wnioski:

1. Stężenie HbA2 jest niezależnym od zmienności glikemii czynnikiem wpływającym na wartości glikowanej hemoglobiny HbA1c w populacji dzieci z cukrzycą typu 1.
2. Funkcja endokrynną tarczycy wpływa na wartości glikowanej hemoglobiny HbA1c w populacji dzieci z cukrzycą typu 1 bezpośrednio poprzez wpływ na wyrównanie metaboliczne choroby lub pośrednio poprzez regulację ekspresji łańcuchów hemoglobiny HbA2.
3. Zmienność genetyczna modulująca ekspresję łańcuchów hemoglobiny może wpływać na wartości glikowanej hemoglobiny HbA1c w populacji dzieci z cukrzycą typu 1.

Piśmiennictwo jest dobrane właściwie, aktualne, liczy 253 pozycje i jest odpowiednio zacytowane w pracy.

Znaczenie i zalety pracy.

Niniejszą rozprawę doktorską charakteryzuje wysoka wartość poznawcza i praktyczna. Choć metodologia pracy stanowiła wiele wyzwań, Doktorantka umiejętnie i skrupulatnie zebrała obszerny materiał naukowy na drodze badania o charakterze prospektywnym i obserwacyjnym. Doktorantka w pełni zrealizowała swój cel badawczy.

Dysertację tę należy jednoznacznie zaszeregować do opracowań nowatorskich. Obszerna baza danych, metodologia pozwoliła również na dokumentację i zaprezentowanie nowych wyników dotychczas nie publikowanych, a ważnych w rozwoju nauki.

Nie sposób nie zauważyć perfekcyjnego warsztatu tej pracy. Lekarka Anna Baranowska-Jażwiecka przygotowała i wykonała swój projekt badawczy pod uważnym okiem doskonałego naukowca, znawcy tej tematyki, prof. Wojciecha Młynarskiego.

Uwagi.

Nie mam uwag, poza edytorskim zapytaniem: jakimi przesłankami kierowała się Doktorantka nie zamieszczając wniosków w streszczeniu?


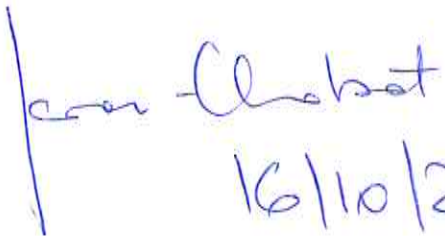


Jestem przekonana, że w najbliższym czasie, Autorka opublikuje wyniki swojej pracy w recenzowanym prestiżowym czasopiśmie naukowym.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska *Analiza związku pomiędzy stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) a wybranymi parametrami krwinki czerwonej u dzieci w cukrzycy typu 1, lekarza Anny Baranowskiej-Jaźwieckiej* odpowiada warunkom określonym w art. 187 Ustawy z dn. 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.)

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza Anny Baranowskiej-Jaźwieckiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Podkreślając trudny, nowatorski i wartościowy warsztat metodologiczny, dojrzałość opracowania **wniosuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.**

 / 
16/10/2023