

Prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Dzida  
Oddział Diabetologii  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 15.stycznia 2019r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Elżbiety Wójcik-Sosnowskiej:

*„Obiektywizacja oceny zaburzeń mikrokrążenia metodą laserowo-dopplerowską u chorych na cukrzycę typu 1”*

Współczesna diabetologia stwarza pacjentom z cukrzycą typu 1 możliwość takiej terapii, która zapewnia długość życia porównywalną z długością życia u osób bez tego schorzenia. Wymaga to od pacjenta doskonałej znajomości choroby oraz zaangażowania w jej leczenie. Zadaniem lekarza jest wykrywanie ewentualnych powikłań przewlekłych cukrzycy w możliwie jak najwcześniejszym stadium ich rozwoju oraz próba zahamowania ich postępu. Jednym z najwcześniej pojawiających się powikłań, związanych głównie z przewlekłą hiperglikemią, są zaburzenia w mikrokrążeniu. Ich wykrywanie jest dotychczas zadaniem trudnym a metody diagnostyczne i ich przydatność kliniczna budzą wiele kontrowersji, stąd z zainteresowaniem zapoznałem się z dysertacją doktorską lek. Elżbiety Wójcik-Sosnowskiej.

Temat rozprawy wybrany przez doktorantkę i jej Promotora uważam za aktualny i uzasadniony.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla dysertacji doktorskich i składa się z 77 stron druku ilustrowanego pięcioma rycinami, siedmioma wykresami oraz zawiera 3 tabele.

Pracę rozpoczyna spis treści, rycin, tabel i wykresów a następnie objaśnienie skrótów i używanych w tekście symboli. Kolejne 2 rozdziały pracy stanowią dobrze napisane streszczenia w języku polskim i angielskim,

odzwierciedlające najważniejsze aspekty pracy. Kolejny rozdział stanowi kompetentnie napisane wprowadzenie obejmujące 23 strony. Rozdział ten zawiera wszystkie najistotniejsze informacje uzasadniające podjęcie przez doktorantkę i Promotora dra hab. med. Mariusza Jasika tego zadania badawczego.

Następny rozdział przedstawia założenia i cel pracy. Celem głównym pracy była, jak to określa Autorka, obiektywizacja oceny zaburzeń mikrokrążenia u chorych z cukrzycą typu 1 z zastosowaniem laserowo-dopplerowskiej techniki pomiaru.

Następnie wymienia 3 cele szczegółowe (*in extenso*):

1. „ocena pacjentów z cukrzycą typu 1 pod kątem obecności i oceny stopnia zaawansowania zmian w mikrokrążeniu,
2. weryfikacja i porównanie istotności statystycznej parametrów metody dopplerowskiej mierzonej klasycznym urządzeniem laser Doppler oraz parametrów mierzonych urządzeniem laser Doppler do szacowania średniej prędkości i stężenia czerwonych krwinek podczas testu pookluzyjnej reakcji przekrwiennej oraz testu spoczynkowego,
3. weryfikacja optymalnej lokalizacji sondy pomiarowej”.

Kolejny rozdział przedstawia materiał oraz stosowane metody badawcze.

Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym zaakceptowała projekt badania (Oświadczenie KB-92/12).

W badaniu udział wzięły 54 osoby, w tym 15 osób zdrowych i 39 chorych z cukrzycą typu 1, pacjentów Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania przeprowadzono w latach 2012 i 2013. Badane osoby zostały zakwalifikowane do 4 grup. Grupę pierwszą (kontrolną) stanowili zdrowi ochotnicy. Grupę drugą stanowili pacjenci z cukrzycą typu 1 o czasie trwania do 1 roku. Grupę trzecią stanowili pacjenci z czasem trwania choroby od jednego roku do 10 lat włącznie. Grupa czwarta obejmowała pacjentów z

czasem choroby przekraczającym 10 lat. W części diabetologicznej badania klinicznego przeanalizowano parametry kliniczne istotne dla oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy oraz występowania późnych powikłań cukrzycowych. Część laserowo-dopplerowska badania przeprowadzona została z wykorzystaniem klasycznego urządzenia laserowo dopplerowskiego do badania reakcji przekrwiennej oraz urządzenia do pomiaru prędkości i koncentracji czerwonych krwinek. Sondy odbierające sygnały laser Doppler umieszczono na palcach lewej dłoni oraz na powierzchni lewej stopy. Pomiaru zostały przeprowadzone zarówno dla okresu spoczynkowego, jak i w testach pookluzyjnej reakcji przekrwiennej. Czas trwania pomiaru wynosił 17 minut, w tym 5 minut przed okluzją, 2 minuty okluzji oraz 10 minut po okluzji. Doktorantka przeprowadziła analizę następujących parametrów: TM (czas od zakończenia okluzji do maksimum reaktywnej hiperemii), MAX% (maksymalna wartość perfuzji), S<sub>RF</sub> (średnia prędkość czerwonych krwinek w stanie spoczynku), S<sub>MAX</sub> (maksymalna prędkość czerwonych krwinek podczas reaktywnej hiperemii), ΔS (różnica między prędkością czerwonych krwinek w maksymalnym ukrwieniu po okluzji i średnią prędkością czerwonych krwinek podczas stanu spoczynku), C% (stężenie czerwonych krwinek podczas reaktywnej hiperemii).

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej właściwie dobranymi testami statystycznymi.

Rozdział wyniki obejmuje 13 stron a uzyskane dane przedstawione zostały przez doktorantkę w postaci wykresów i tabel. Niewątpliwym walorem tego rozdziału jest jego przejrzystość i zwięzła forma, bez zbędnych informacji z wyróżnieniem w druku najważniejszych wyników. Doktorantka zaprezentowała wyniki oddzielnie dla poszczególnych etapów badania: charakterystyki klinicznej i analizowanych parametrów badania laserowo-dopplerowskiego.

Z wyników części klinicznej projektu, zdaniem recenzenta wydają się obserwacje, że:

- grupa 2 mimo krótkiego wywiadu chorobowego wykazała nieprawidłowe parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1;
- grupa 3 charakteryzowała się względnie zadowalającymi parametrami wyrównania metabolicznego cukrzycy a średni odsetek HbA1c był najlepszy spośród wszystkich badanych grup chorych. Stwierdzono w niej występowanie powikłań mikroangiopatycznych cukrzycy, podczas gdy powikłań makroangiopatycznych w tej grupie nie stwierdzono. W grupie tej odnotowano zadowalający wskaźnik BMI oraz prawidłowy profil lipidowy;
- w grupie 4 wyrównanie cukrzycy było gorsze niż w grupie 3 oraz stwierdzono w niej powikłania makroangiopatyczne (niedokrwienie mózgu, zawał mięśnia serca),. Powikłania mikroangiopatyczne (retinopatia, nefropatia, neuropatia) wystąpiły u większości pacjentów grupy 4 i było to najczęściej obserwowane zjawisko wśród wszystkich grup badanych.

W części laserowo-dopplerowskiej badania Doktorantka wykazała, że najbardziej obiektywnym z weryfikowanych w projekcie parametrem różnicującym grupy pacjentów zdrowych i chorych była średnia prędkość czerwonych krwinek w stanie spoczynku ( $S_{RF}$  bez konieczności wywołania okluzji). Parametr ten jako jedyny w sposób istotnie statystyczny różnicował grupy chorych i zdrowych przy badaniu przeprowadzonym zarówno na stopie jak i na ręce. Badania sygnału ukrwienia klasycznym instrumentem laser Doppler wykazały, że żaden z dwóch parametrów testu okluzji, czyli  $TM$  i  $MAX\%$  nie był istotny statystycznie zarówno w badaniu wykonanym w zakresie kończyny dolnej jak i górnej.

W następnym rozdziale dysertacji doktorantka omawia uzyskane wyniki w oparciu o nieliczne dotychczas dane literaturowe dotyczące tematu pracy, co świadczy o jego nowatorstwie. Na podkreślenie zasługuje fakt, że autorka ustosunkowuje się do uzyskanych wyników z dużą ostrożnością, zdając sobie sprawę z ograniczeń przeprowadzonych badań własnych. *Ciekawe wydają się wyniki uzyskane przez Doktorantkę na temat największej przydatności diagnostycznej parametru, który nie wymaga wykonania tak przykrego i niekiedy bolesnego dla pacjentów zabiegu okluzji.*

Pracę podsumowują 3 wnioski (*in extenso*):

1. „U osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 zastosowanie metody laserowo-dopplerowskiej umożliwia wczesną ocenę zaburzeń mikrokrażenia w zakresie dłoni i stóp.
2. Najbardziej reprezentatywnym parametrem metody laserowo-dopplerowskiej jest  $S_{RF}$  czyli średnia prędkość czerwonych krwinek w stanie spoczynku.
3. Praca ma istotne znaczenie kliniczne, wskazuje na celowość regularnej oceny klinicznej pacjenta z cukrzycą typu 1 i możliwość wczesnego uchwycenia zmian w mikrokrażeniu.”

Następnie czytelnik znajduje zestawienie piśmiennictwa. Jest ono aktualne, dobrze dobrane, obejmuje 86 pozycji literaturowych. O nowatorskim charakterze ocenianej pracy może świadczyć niewielka liczba publikacji w literaturze światowej dotyczącej przedmiotu dysertacji.

Po lekturze pracy z obowiązku recenzenta chciałbym wskazać na pewne „niezręczności” w sformułowaniu celu pracy i wniosków.

Zasadniczy cel pracy nie powinien być tożsamy z tytułem dysertacji. Co do celów szczegółowych :

ad 1 – celem nie powinna być „ocena...oceny”;

ad 2 – celem jest w istocie porównanie 2 metod pomiarowych wykorzystujących różne parametry.

Odnosnie wniosków – wniosek 3 nie wynika bezpośrednio z przeprowadzonych badań a jego samoocena przez Doktorantkę może budzić uzasadnione kontrowersje.

Proponowałbym więc przed oddaniem pracy do druku przereklamowanie celów pracy i rezygnację z trzeciego wniosku lub zmianę jego brzmienia.

Reasumując, całość rozprawy oceniam pozytywnie. Temat pracy jest aktualny i interesujący. Cel pracy został w pełni osiągnięty w oparciu o prawidłowo dobraną metodykę. Uzyskane wyniki badań omówione zostały ze świadomością ograniczeń badań własnych.

Wnioski kończące pracę dowodzą, że cel badania został w pełni realizowany.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi własny dorobek naukowy autorki i świadczy o umiejętności samodzielnego przeprowadzenia badań w oparciu o odpowiednie i nowoczesne instrumentarium badawcze, stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Uzyskane wyniki wnoszą element nowości do współczesnego stanu wiedzy i a także niosą ze sobą aspekt praktyczny.

#### *Wniosek końcowy:*

Rozprawa doktorska lek. Elżbiety Wójcik-Sosnowskiej spełnia warunki obowiązującej Ustawy (art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki Dz. U. z 2016 r. poz. 882) odnośnie stopnia doktora nauk medycznych, bowiem:

1. rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego;
2. Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie medycyna;
3. Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

*Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie lek. Elżbiety Wójcik-Sosnowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.*

Prof. dr hab. med. GRZEGORZ DZIDA  
Specjalista chorób wewnętrznych  
hipertensjolog, diabetolog  
7411221

Prof. dr hab. med. Grzegorz Dzida