

Dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Zmysłowska
Klinika Pediatrii, Diabetologii, Endokrynologii i Nefrologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Katarzyny Piechowiak
pt: „Czynniki wpływające na wyrównanie metaboliczne dzieci chorych na
cukrzycę typu 1”

Promotor: dr hab. n. med. Agnieszka Szypowska

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych metabolicznych chorób przewlekłych występujących w populacji wieku rozwojowego. Wśród celów terapeutycznych cukrzycy typu 1 u dzieci podkreśla się zapewnienie prawidłowego rozwoju fizycznego i przebiegu okresu dojrzewania pacjentów pediatrycznych oraz zapobieganie ostrym i przewlekłym powikłaniom cukrzycy przy maksymalnym komforcie życia dziecka i jego rodziny. Drogą do osiągnięcia tych celów jest dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy, uzyskiwane dzięki szeroko pojętemu leczeniu cukrzycy przy pomocy intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii, diecie i aktywności fizycznej oraz prawidłowo prowadzonej kontroli glikemii. Wśród czynników warunkujących właściwe wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 u dzieci nie należy pomijać także tych związanych z warunkami socjoekonomicznymi, w jakich przebywa pacjent. Rozpoznanie cukrzycy typu 1 u dziecka jest bowiem czynnikiem obciążającym nie tylko jego samego, ale również całą jego rodzinę.

W ten niezwykle ważny aspekt opieki nad pediatrycznymi pacjentami z cukrzycą typu 1 wpisuje się rozprawa doktorska lek. Katarzyny Piechowiak.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska liczy 78 stron i ma nowatorski charakter, składając się z cyklu 3 opublikowanych publikacji oryginalnych o łącznym wskaźniku IF równym 7,076 punktów oraz łącznie 73 punktach MNiSW.

Lista publikacji włączonych do dysertacji znajduje się na jej początku. Szczegółowy opis trzech publikacji poprzedza wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku

polskim i angielskim, wstęp, oraz założenia i cele pracy. Po opisie 3 publikacji zostało z kolei zamieszczone podsumowanie i wnioski, pozytywne opinie Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w sprawie przeprowadzenia wnioskowanych badań, oświadczenia współautorów publikacji oraz piśmiennictwo.

We wstępie Doktorantka uzasadnia konieczność podjęcia badań nad czynnikami wpływającymi na wyrównanie metaboliczne dzieci chorych na cukrzycę typu 1. W kolejnych podrozdziałach wyczerpująco przedstawia patofizjologię cukrzycy typu 1 z uwzględnieniem ryzyka zachorowania szacowanego na podstawie wywiadu rodzinnego i predyspozycji genetycznej w zakresie układu HLA, jej przebieg naturalny i epidemiologię, wykazując się dużą wiedzą w tym zakresie. Następnie omawia leczenie cukrzycy typu 1, opisując obszernie cele i metody leczenia oraz insulinoterapię, leczenie żywieniowe i wysiłek fizyczny. Rozdział „Wstęp” Autorka kończy opisem monitorowania kontroli glikemii, porównując w tym zakresie zalecenia poszczególnych towarzystw naukowych oraz odnosi się do metod oceny zmienności glikemii i czynników społecznych i ekonomicznych wpływających na wyrównanie metaboliczne cukrzycy.

W kolejnym rozdziale Doktorantka formułuje w sposób zrozumiały i rzeczowy założenia i cele pracy.

Kolejny rozdział zatytułowany „Publikacje” otwiera publikacja, której celem była ocena czynników środowiskowych wpływających na kontrolę metaboliczną cukrzycy typu 1 u dzieci poniżej 10 roku życia leczonych pompami insulinowymi. Rodzice pacjentów wypełniali następujące kwestionariusze: „Skalę uogólnionej własnej skuteczności”, „Miarę jakości życia pacjenta z cukrzycą”, „Skalę depresji Becka” oraz kwestionariusz dotyczący czynników socjoekonomicznych. Po przeanalizowaniu 165 kwestionariuszy podzielono uczestników badania na 2 grupy w zależności od wartości HbA1c. W analizie regresji logistycznej Doktorantka i wsp. wskazali na czynniki związane z wartością HbA1c > 7,5% takie jak: niepełna rodzina, niski dochód, wykształcenie rodzica, podjadanie oraz jakość życia rodziców dzieci powyżej 6 roku życia. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż dzieci z cukrzycą typu 1 poniżej 10 roku życia nie są jednorodną grupą pod względem czynników warunkujących wyrównanie metaboliczne cukrzycy, a dzieci rodziców o niższym poziomie wykształcenia i mieszkające tylko z jednym rodzicem są w wysokim stopniu zagrożone gorszą kontrolą metaboliczną cukrzycy. Doktorantka oraz wsp. zwrócili także uwagę na problem podjadania jako istotny czynnik gorszego wyrównania

metabolicznego choroby. Godny podkreślenia jest w tej pracy dobór technik badawczych zastosowany przez Doktorantkę, z wykorzystaniem narzędzi opieki psychologicznej, co pozwoliło na uzyskanie ciekawych wyników, które mogą znaleźć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Celem kolejnej omawianej w dysertacji publikacji, tym razem badania klinicznego przeprowadzonego z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, była ocena wpływu bolusa złożonego na poziom glikemii po posiłku wysokobiałkowym u dzieci z cukrzycą typu 1 leczonych przy użyciu osobistej, podskórnej pompy insulinowej. Na podstawie analizy przeprowadzonej w grupie 58 pacjentów stwierdzono znamiennej statystycznie wyższą glikemię poposiłkową w 180. minucie badania po podaniu bolusa prostego (162 mg/dl) w odniesieniu do podaży bolusa złożonego (130 mg/dl). Znamienne różnica dotyczyła także średniej amplitudy wzrostu glikemii w 120. minucie, znacząco wyższej po bolusie prostym w porównaniu do bolusa złożonego. Nie stwierdzono natomiast różnic w liczbie epizodów hipoglikemii w obu grupach. Uzyskane wyniki umożliwiły Doktorantce i wsp. na sformułowanie wniosku, iż podanie bolusa złożonego do posiłku wysokobiałkowego poprawia glikemię poposiłkową i zmniejsza wahania glikemii, bez zwiększonego ryzyka hipoglikemii. Praca ta jest wzorcowym przykładem doskonale zaprojektowanego badania klinicznego, a dobór wiarygodnych metod badawczych dokonany przez Doktorantkę i sposób prezentacji uzyskanych wyników wskazują na dużą samodzielność naukową Doktorantki.

Celem ostatniej z załączonych do dysertacji publikacji była identyfikacja czynników wpływających na wyrównanie metaboliczne cukrzycy u dzieci leczonych od momentu diagnozy przy użyciu ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Do badania włączono 163 pacjentów, u których rozpoczęto terapię pompową w ciągu 2 tygodni od rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 i kontynuowano przez okres minimum 3 lat. Pacjentów podzielono w zależności od poziomu HbA1c na 2 podgrupy. Analiza regresji logistycznej wykazała, iż istotny wpływ na zadowalający poziom HbA1c na końcu obserwacji mają: wartość HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy oraz w pierwszym i drugim roku obserwacji, wiek pacjentów i miano przeciwciał anti-GAD w momencie diagnozy oraz dawka insuliny bazowej w trzecim roku obserwacji. Uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, iż u dzieci leczonych od początku rozpoznania klinicznie jawnej cukrzycy typu 1 przy użyciu osobistej, podskórnej pompy insulinowej młodszy wiek przy podłączeniu pompy, mniej nasilony proces autoimmunologiczny, niższy

poziom HbA1c w momencie rozpoznania i dobre wyrównanie cukrzycy w pierwszym roku leczenia są związane z długotrwałym optymalnym wyrównaniem metabolicznym choroby. Ta praca również jest przykładem dobrze zaplanowanej oraz konsekwentnie przeprowadzonej i uzasadnionej przez Doktorantkę hipotezy badawczej w oparciu o wykorzystanie aktualnych metod badawczych.

W kolejnym rozdziale „Podsumowanie i Wnioski” Autorka prezentuje podsumowanie i interpretację uzyskanych wyników, odnosząc się także do ograniczeń przedstawionych badań, co świadczy o Jej dużej dojrzałości naukowej.

Przedstawione w rozprawie wyniki pozwoliły Doktorantce na sformułowanie 7 wniosków, które w sposób przejrzysty odpowiadają na założone cele pracy.

Cytowane piśmiennictwo obejmuje 94 pozycje, w większości anglojęzyczne, pochodzące z ostatnich lat.

Podsumowując, uważam, iż rozprawa doktorska lek. Katarzyny Piechowiak porusza bardzo istotny aspekt identyfikacji czynników wpływających na wyrównanie metaboliczne dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Niesie ona ze sobą zarówno interesujący walor poznawczy, jak i porusza ważny i wciąż aktualny problem kliniczny dotyczący codziennego leczenia i opieki nad pacjentami pediatrycznymi z cukrzycą typu 1. Rozprawa doktorska jest napisana starannie, a jej forma edytorska nie budzi zastrzeżeń. Rozprawę doktorską lek. Katarzyny Piechowiak oceniam w pełni pozytywnie. Doktorantka wykazała się dużą wiedzą teoretyczną i umiejętnością samodzielnego rozwiązania problemu naukowego.

Biorąc pod uwagę całość rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż spełnia ona warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W oparciu o przedstawioną powyżej opinię mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie niniejszej rozprawy doktorskiej oraz o dopuszczenie lek. Katarzyny Piechowiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na – w mojej ocenie - wysoką wartość naukową rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Piechowiak, co znalazło również odzwierciedlenie w opublikowaniu jej wyników w recenzowanych czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej o punktacji IF równej 7,076 punktów, zwracam się z prośbą do Wysokiej Rady I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy.

dr hab. n. med. prof. nadzw.
Agnieszka Zmysłowska
specjalista pediatrii, diabetologii,
endokrynologii i diabetologii dziecięcej
oraz genetyki klinicznej
3959848

Łódź, dn. 05.05.2019 roku

dr hab. n. med. prof. nadzw. Agnieszka Zmysłowska