

Prof.dr hab.n.med. Mirosława Gralek
Oddział Okulistyki Dziecięcej,
Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej,
SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM

Recenzja rozprawy lek. Magdaleny Kupis pt.: "Ocena zmian w gęstości i morfologii czopków, stanu naczyń siatkówki w czasie trwania cukrzycy z zastosowaniem technologii optyki adaptatywnej" na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych przygotowanej w Katedrze i Klinice Okulistyki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jacek Szaflik, Kierownik Katedry i Kliniki Okulistyki Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Nieprawidłowości związane z narządem wzroku i spadek ostrości wzroku wywołany cukrzycą, mimo znacznego postępu w diagnostyce i zwiększeniu możliwości działania terapeutycznego, są wciąż problemem populacji dotkniętej tą chorobą, dotyczą głównie osób czynnych zawodowo, w szczególności w krajach rozwiniętych i nadal stanowią wyzwanie dla okulisty. W ostatnich latach obserwuje się znaczny, wręcz lawinowy wzrost liczby chorych na cukrzycę i występowanie powikłań ocznych, obejmujących przede wszystkim zmiany w strukturze morfologicznej siatkówki i jej naczyń krwionośnych, które formują obraz retinopatii cukrzycowej. Ten gwałtowny wzrost liczby chorych przyjmuje wręcz charakter globalnej epidemii. Wg danych Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce w 2019 roku było 2,86 miliona osób dorosłych z rozpoznaną cukrzycą. Tendencje wzrostowe są związane z różnymi czynnikami etiologicznymi wewnątrz i zewnątrzpoходnymi. Występowanie powikłań w postaci ilościowych i jakościowych zmian w budowie anatomicznej czopków siatkówki oraz w stanie naczyń krwionośnych, jest jedną z przyczyn obniżenia ostrości wzroku, nieodwracalnego, u pacjentów dorosłych, w okresie ich aktywności zawodowej. Dzięki nowym możliwościom rozwiązań technicznych, powstaniu specjalistycznej aparatury do

oceny ultrastruktury siatkówki, staje się możliwe badanie gęstości czopków i ich morfologii oraz określenie stanu naczyń siatkówki w tej metabolicznej chorobie, spowodowanej przewlekłą hiperglikemią.

Lekarz Magdalena Kupis podjęła ważne i trudne wyzwanie badawcze obejmujące badania mikrostruktury siatkówki w retinopatii cukrzycowej, z zastosowaniem nowej i nowoczesnej aparatury diagnostycznej. Jak podaje Doktorantka... "jest to urządzenie wykorzystujące innowacyjną technologię, optykę adaptywną, w aparacie rtx1TM (AO) (Imagine Eyes, Orsay, France), który umożliwia obrazowanie pojedynczych komórek receptorowych i mikronaczyń siatkówki. Optyka adaptywna (ang. Adaptive optics AO) jest komplementarną technologią, która ma zastosowanie w prewencji i obserwacji retinopatii cukrzycowej. AO wykorzystuje system lustro z plastyczną powierzchnią, modelowaną za pomocą czujników elektromagnetycznych, a zmiana kształtu zwierciadła pozwala na aberrację czoła fali w trakcie wykonywania badania. Aparat pozwala dzięki sterowaniu głębią ostrości, zobrazować i ocenić strukturę pojedynczych fotoreceptorów siatkówki, innych jej mikroelementów morfologicznych, naczyń siatkówki i struktur tarczy nerwu wzrokowego, z rozdzielczością rzędu 2–3 μm . Aparat jest więc niezmiernie przydatny do oceny wymienionych struktur siatkówki, nie tylko w retinopatii cukrzycowej, ale i w innych stanach chorobowych siatkówki. W czasie badania źrenica wymaga poszerzenia i powinna mieć szerokość co najmniej 4 mm lub ocena zmian siatkówki powinna odbywać się w przyciemnionym pomieszczeniu. Badanie ma nieinwazyjny charakter, jest powtarzalne i łatwe do wykonania.

Realizacja podjętej pracy wymagała nie tylko dysponowania nowoczesnym sprzętem medycznym, umiejętności korzystania z niego, ale także dobrego przygotowania teoretycznego i doświadczenia klinicznego. Doktorantka, jak wynika z treści rozprawy, posiadała te umiejętności i z powodzeniem wykorzystała je w wykonaniu pracy doktorskiej. Rozprawa lek. Magdaleny Kupis oparta jest na cyklu czterech publikacji (dwie prace

poglądowe i dwie oryginalne) przedstawionych w specjalistycznych pismach medycznych. W trzech pracach, umieszczonych w anglojęzycznych czasopismach zagranicznych, Doktorantka jest pierwszą autorką. W czwartej pracy, drukowanej w polskim kwartalniku okulistycznym Jej nazwisko zajmuje kolejną (trzecią) pozycję. Prace, jak wynika z ich treści, stanowiące podstawę oceny rozprawy doktorskiej, powstały z wiodącym udziałem własnym Doktorantki. Wymienione prace były drukowane w latach 2021-2023.

Recenzowana rozprawa tworzy spójną tematycznie, klarowną całość obejmującą diagnostykę, monitorowanie oraz leczenie zmian morfologicznych siatkówki u dorosłych chorych z cukrzycą. Zasadnicza część rozprawy jest poprzedzona analizą bibliometryczną publikacji wchodzących w skład kompleksu prac, stanowiących bazę rozważań naukowych przeprowadzonej rozprawy doktorskiej. Łączny Impact Factor w/w publikacji wynosi 6,874, a punktacja MNiSW 250 punktów. Tytuły wykorzystanych opracowań powstałych z udziałem Doktorantki są następujące:

1. Introduction to pathophysiology of diabetic retinopathy
2. The relation between body mass index and retinal photoreceptor morphology and microvascular changes measured resolution imaging
3. Retinal photoreceptors and microvascular changes in the assessment of diabetic retinopathy progression: a two year follow-up
4. Novel therapies for diabetic retinopathy

Lek. Magdalena Kupis uzyskała aprobatę Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego –KB (87) 072015 na przeprowadzenie pracy badawczej, pod tytułem wymienionym na wstępie recenzji rozprawy. Komisja Bioetyczna stwierdziła, że dysertacja doktorska lek. Magdaleny Kupis jest dopuszczalna i zgodna z zasadami naukowo-etycznymi.

Oceniana rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kupis, została przygotowana zgodnie z przyjętymi standardami. Liczy 84 strony druku i składa się z 3 zasadniczych rozdziałów,

tematycznie wyodrębnionych i prawidłowo opracowanych, obejmujących wiedzę teoretyczną oraz badania własne, ich wyniki i omówienie oraz spis cytowanego piśmiennictwa.

Rozprawę poprzedzają słowa kluczowe w języku polskim i angielskim, tabelaryczny spis czynników analizy bibliometrycznej prac wykonanych z udziałem Doktorantki i wykorzystanych podczas przygotowania rozprawy doktorskiej, wykaz użytych skrótów w rozprawie doktorskiej w obu wymienionych językach, a także dwujęzyczne streszczenie pracy. W streszczeniu przedstawiono skrótowo wszystkie ważne zagadnienia dotyczące zrealizowanej rozprawy doktorskiej.

Zasadniczą część pracy kończą pisemne zgody współautorów analizowanych, poszczególnych publikacji na ich wykorzystanie przez lek. Magdalenę Kupis w przygotowanej rozprawie doktorskiej.

Spis treści dotyczący badań własnych, zawiera tytuły rozdziałów, obejmujących tematycznie problemy związane z retinopatią cukrzycową. Opracowanie tych rozdziałów potwierdza bardzo dobre przygotowanie Doktorantki do zrealizowania badań własnych z wykorzystaniem zasobów intelektualnych wcześniej uzyskanych. Kolejne części rozprawy omawiają realizację wskazanego tematu celu pracy, dyskusję, spis piśmiennictwa.

We wprowadzeniu, w oparciu o bogate piśmiennictwo, Doktorantka omawia zagadnienia dotyczące różnych aspektów rozwoju cukrzycy u dorosłych, jej diagnostyki i leczenia. Tematem szczegółowych rozważań są problemy epidemiologii i klasyfikacji retinopatii cukrzycowej, jej patofizjologia i diagnostyka, w tym postępowanie obejmujące złoty standard oraz nowoczesne technologie służące do diagnostyki retinopatii cukrzycowej, jak również przedstawienie tematów dotyczących terapii, wskazania do różnych metod postępowania zabiegowego i zachowawczego. Te problemy są dobrze, wnikliwie przemyślane i przedstawione, uwidoczniają skalę problemów związanych z ocznymi powikłaniami cukrzycy u osób dorosłych. Potwierdzają jednocześnie zdolności Doktorantki do przeprowadzenia

samodzielnej pracy badawczej, wymagającej nie tylko dużej znajomości przedmiotu rozprawy ale także umiejętność swobodnego, szerokiego korzystania z dostępnych, źródeł wiedzy i nowoczesnych metod diagnostycznych. Opracowanie rozdziału "Wprowadzenie", w całości potwierdza bardzo dobre przygotowanie teoretyczne i kliniczne Doktorantki do przeprowadzenia założonych celów pracy. Ta teoretyczna część pracy jest napisana w sposób jasny, przystępny i zrozumiały, w oparciu o aktualne piśmiennictwo. We fragmencie pracy dotyczącym patomechanizmu zmian zwyrodnieniowych siatkówki w przebiegu cukrzycy, Autorka przedstawiła wielorakość i złożoność problemów biochemicznych związanych z powstaniem i rozwojem retinopatii cukrzycowej. Doktorantka potwierdza opinię, że zmiany siatkówkowe w cukrzycy dorosłych pojawiają się po wielu latach trwania choroby. Opracowanie rozdziału świadczy o dobrym specjalistycznym, fachowym przygotowaniu Doktorantki do przeprowadzenia rozprawy doktorskiej, umiejętności korzystania z dostępnego bogatego piśmiennictwa naukowego, zaowocowało to bardzo dobrymi opracowaniami badań własnych.

Cel pracy jest zawarty w pięciu szczegółowych punktach. Obejmuje:: 1) omówienie patofizjologii retinopatii cukrzycowej 2) analizę korelacji morfologii siatkówki z wartością wskaźnika masy ciała (ang. Body mass index- BMI) – badania z zastosowaniem techniki optyki adaptywnej 3) ocenę zmian morfologii siatkówki w czasie trwania cukrzycy za pomocą technik optyki adaptywnej 4) analizę korelacji zmian morfologii siatkówki ze zmianą ostrości wzroku i centralnej grubości siatkówki w czasie trwania cukrzycy, 5) omówienie metod leczenia retinopatii cukrzycowej.

W następnych etapach rozprawy Doktorantka z powodzeniem zrealizowała podjęte cele naukowe, w oparciu o publikowane wcześniej, dobrze przygotowane i tematycznie łączące się prace własne.

Kolejnym przedstawionym badaniem jest określenie wartości wskaźnika masy ciała dla

oceny morfologii siatkówki w cukrzycy osób dorosłych. W tej oryginalnej pracy Doktorantka podjęła problem wpływu masy ciała na stan zmian cukrzycowych siatkówki. Kryteria włączenia do badania i wykluczenia z niego, zostały prawidłowo określone. Do oceny zmian morfologicznych siatkówki u badanych kobiet, zastosowano aparaturę wykorzystującą techniki optyki adapttywnej. W badaniu uczestniczyło 47 kobiet, powyżej 18. roku życia, w tym 28 kobiet stanowiło grupę badaną, a 19 grupę porównawczą. Jak podaje Doktorantka w grupie badanej 11 kobiet miało nadwagę ($BMI >25 \text{ kg/m}^2 <29,9 \text{ kg/m}^2$), a pozostałe otyłość ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$), w grupie porównawczej wskaźnik BMI wynosił $<25 \text{ kg/m}^2$. Praca zwraca uwagę, że stwierdzane u tych kobiet zmiany siatkówkowe dotyczyły komórek receptorowych – czopków i zmian mikronaczyniowych siatkówki. Jak podaje Autorka, analiza mikrostruktury siatkówki w otyłości i wdrożenie odpowiedniego postępowania, może przyczynić się do zmniejszenia częstości występowania zmian patologicznych w cukrzycy. Artykuł podkreśla także znaczenie wysokiego ciśnienia ogólnego na rozwój retinopatii cukrzycowej. Doktorantka wskazuje, że zmiany mikronaczyniowe, obserwowane w otyłości, są czynnikiem predysponującym do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Wczesna analiza mikrostruktury siatkówki w otyłości może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka rozwoju groźnych powikłań naczyniowych

W następnym artykule, stanowiącym dalszy ciąg rozprawy, Autorka ocenia stwierdzone zmiany w gęstości i morfologii czopków, stan naczyń siatkówki w czasie trwania cukrzycy. Kryteria włączenia do badań i wykluczenia z nich są prawidłowo zastosowane. Do randomizowanego badania zakwalifikowano 50 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą i 18 osób zdrowych, bez cukrzycy, tworzących grupę porównawczą. Zmiany w siatkówce oceniano za pomocą nowoczesnego aparatu rtx1™, wykorzystującego technologię optyki adapttywnej. Badanie za pomocą tego narzędzia umożliwia oznaczenie obecności i jakości badanych mikroparametrów siatkówki, które nie jest dostępne do oceny za pomocą innych znanych urządzeń diagnostycznych. Badanie przeprowadzono w czasie trzech wizyt - wstępnej, po roku

oraz po 2 latach i obejmowało wszechstronną ocenę narządu wzroku. Analizowano korelację zmian mikrostruktury siatkówki ze zmianami ostrości wzroku i centralnej grubości siatkówki. Wyniki przeprowadzonych badań mają charakter innowacyjny. Doktorantka, podaje, że do tej pory nie porównywano jednocześnie zmian fotoreceptorowych i mikronaczyniowych w przebiegu cukrzycy. Badania Doktorantki udowodniły obecność różnic w morfologii naczyń u pacjentów z cukrzycą i zdrowych osób. Autorka zwróciła też uwagę na wartość współczynnika WLR w leczeniu cukrzycy. Podkreśla również konieczność monitorowania ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych, prawidłowe wartości tych czynników, mają duże znaczenie w zapobieganiu rozwojowi retinopatii cukrzycowej.

Kompleks prac dotyczących problemów retinopatii cukrzycowej w badaniach własnych, zamyka artykuł omawiający postępowanie lecznicze w tej metabolicznej chorobie. Wymieniona część pracy jest również opracowana wnikliwie, z dużą znajomością tematu. Doktorantka przedstawia stosowane standardowe metody terapeutyczne, uwzględniające nie tylko stan permanentnej hiperglikemii, ale i następne dalsze powikłania cukrzycowe siatkówki, zwraca uwagę na inne działania wykorzystujące nowe metody postępowanie w leczeniu retinopatii cukrzycowej.

Analiza statystyczna jest przeprowadzona w oparciu o obowiązujące standardy, testy są wykorzystane odpowiednio do ocenianych wskaźników.

Dokumentacja ilustracyjna (fotograficzna i ryciny, tabele) załączona w treści rozważanych publikacji, dopełnia i wzbogaca przedstawione prace.

Dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę jest bardzo ciekawa, wielowątkowa, interesująca merytorycznie, oparta o współczesną, bogatą literaturę obcojęzyczną i polską. Autorka odnosi się do badań własnych i porównania uzyskanych wyników z pracami innych autorów. Doktorantka słusznie zauważa, że konieczne są dalsze badania, pozwalające na mikroocenę struktur siatkówki w przebiegu cukrzycy u dorosłych za pomocą nowej i

nowoczesnej aparatury, z następczym podjęciem działań profilaktyczno-leczniczych. Ten fragment rozprawy potwierdza zdolności Doktorantki do samodzielnej pracy naukowej i umiejętnego wykorzystania zasobów posiadanej specjalistycznej wiedzy. Dojrzała dyskusja przeprowadzona przez Doktorantkę w pełni oddaje Jej wszechstronne zainteresowanie problemami cukrzycy u dorosłych i cechuje się znacznym potencjałem twórczym.

114 pozycji piśmiennictwa, głównie anglojęzycznych ale także i polskich jest właściwie dobranych i prawidłowo cytowanych w treści rozprawy.

Rozprawa jest napisana dobrym językiem polskim i starannie opracowana edytorsko. Z obowiązku recenzenta zauważam, że drobne, pojedyncze niedopatrzenia spostrzeżone w treści pracy, zostały przekazane Doktorantce. Wymagają skorygowania przed skierowaniem dysertacji do publikacji. Wymienione uwagi nie wpływają w żadnej mierze na zawartość merytoryczną pracy, którą oceniam bardzo wysoko. Zwraca uwagę nowatorski charakter rozprawy i zasługujący na uznanie efekt pracy lek. Magdaleny Kupis. Praca stanowi oryginalny wkład do reprezentowanej dziedziny medycyny i przyczynia się do zrozumienia i rozwiązania wybranych problemów retinopatii cukrzycowej.

W mojej ocenie jest to bardzo dobrze zaplanowane i przeprowadzone zadanie badawcze o cechach innowacyjnych. Praca wnosi nowe, oryginalne wartości naukowe i kliniczne, do trudnego i nie w pełni poznanego tematu, jakim jest ocena stanu mikroskopowego elementów struktury siatkówki i jej naczyń, za pomocą nowych technik. Wskazuje nowe możliwości diagnostyczne i profilaktyczno-terapeutyczne u osób dorosłych, chorych na cukrzycę, wykorzystujące nową i nowoczesną technikę optyki adaptatywnej. Praca ma również wartości poznawcze, wskazuje na nowe rozwiązania kliniczne, niezbadanych do tej pory problemów dotyczących retinopatii cukrzycowej. Jest samodzielnym, oryginalnym rozwiązaniem podjętego zadania badawczego.

Rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku "Prawo o

szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U 2018 poz.1668).

Wobec powyższego, mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o uznanie pracy lek. Magdaleny Kupis pt.: "Ocena zmian w gęstości i morfologii czopków, stanu naczyń siatkówki w czasie trwania cukrzycy z zastosowaniem technologii optyki adapttywnej" za spełniającą ustawowe wymogi rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych i dopuszczenie lek. Magdaleny Kupis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się o wyróżnienie wyżej wymienionej rozprawy, ze względu na jej wysoką wartość merytoryczną, przedstawienie nowych, nie rozpracowanych problemów retinopatii cukrzycowej, a także dobre, stylistyczne opracowanie tematu. Jest to w mojej opinii bardzo dobrze przygotowane i rozwiązane zadanie badawcze, o dużej wartości poznawczej i praktycznej. Wnosi ono nowe, oryginalne wartości naukowe, do trudnego i mało poznanego tematu dotyczącego mikrozmiian w strukturze siatkówki w przebiegu retinopatii cukrzycowej u dorosłych, ma też duże znaczenie kliniczne. Prezentowana rozprawa należy do pierwszych w kraju i nielicznych w piśmiennictwie, dotyczących morfologii siatkówki w retinopatii cukrzycowej, ocenianej w aparaturze z wykorzystaniem optyki adaptywnej.

Recenzent

Prof. dr hab. n. med. Mirosława Gralek

