

Poznań 22.07.2022 r.

Prof. dr hab. med. Aleksandra Araszkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja

**rozprawy przygotowanej na stopień doktora w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne
przez lek. Magdalenę Łukawską-Tatańczuk**

*pt. Ocena związku markerów aktywności immunologicznej z wybranymi
parametrami układu sercowo-naczyniowego u kobiet z cukrzycą typu 1 i chorobą
Hashimoto – wnioski z cyklu publikacji.*

Promotor: dr hab. n. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Łukawskiej-Tatańczuk dotyczy związku markerów aktywności immunologicznej z rozwojem zmian naczyniowych w cukrzycy. Cukrzyca typu 1 (T1DM) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym związaną z wieloma powikłaniami, spośród których za największe wyzwanie w praktyce klinicznej uznawane są powikłania sercowo-naczyniowe. Pomimo postępu w zakresie wiedzy na temat patogenezы powikłań cukrzycy nadal poszukuje się nowych markerów oraz czynników ryzyka ich rozwoju. Dane literaturowe wskazują na współistnienie innych zaburzeń autoimmunizacyjnych, m.in. choroby Hashimoto (HT), ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym u chorych na cukrzycę. Stąd znalezienie biomarkerów identyfikujących istnienie takiego związku miałyby istotne znaczenie kliniczne. Celem prac badawczych doktorantki była analiza zależności pomiędzy autoimmunizacją tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto oraz nowymi markerami aktywności immunologicznej, takimi jak sirtuina 1, interleukina 27 (IL-27) i wisfatyna, a obecnością subklinicznej miażdżycy lub dysfunkcji serca u młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM w stanie eutyreozy. Podjęty temat badawczy jest oryginalny, przyczynia się do pogłębienia wiedzy i ma istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do oceny praca doktorska przygotowana została na podstawie cyklu 5 publikacji, w tym 2 prac poglądowych i 3 oryginalnych. Łączna punktacja ministerialna wynosi 320 punktów, a wskaźnik IF 8,583.

Prace poglądowe pt. *Podłoże molekularne niewydolności serca w cukrzycy – nowe możliwości terapeutyczne* oraz *Rola autoimmunizacji w rozwoju powikłań cukrzycowych – przegląd badań* zostały obie opublikowane w Postępie Higieny i Medycyny Doświadczalnej w 2020 i 2021 roku (punktacja ministerialna 40). Stanowią one doskonały wstęp i uzasadnienie badań zaprezentowanych w pracach oryginalnych oraz są bogato ilustrowane autorskimi rycinami, będącymi graficznym zobrazowaniem dyskutowanych założeń. W pierwszej z nich omówiono dotychczas poznane mechanizmy molekularne, biorące udział w rozwoju niewydolności serca, różniące się z zależności od typu cukrzycy, oraz wynikające z nich nowe implikacje terapeutyczne. W pracy tej autorka dyskutuje szczególną rolę procesów autoimmunizacji w rozwoju niewydolności serca. W drugiej pracy uporządkowano doniesienia badawcze sugerujące ważny udział autoimmunizacji w rozwoju powikłań cukrzycowych.

Pierwsza praca oryginalna pt. *Is thyroid autoimmunity associated with subclinical atherosclerosis in young women with type 1 diabetes mellitus?* została opublikowana w Endokrynologii Polskiej (punktacja ministerialna 70). W publikacji tej autorka wskazuje na istnienie zależności pomiędzy obecnością autoimmunizacji tarczycy w przebiegu HT, a grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (cIMT) u młodych kobiet z T1DM. Co więcej, doktorantka wraz ze współautorami zaprezentowała kompleksową analizę zależności nie tylko pomiędzy grubością cIMT a obecnością HT u młodych kobiet z T1DM, ale również między innymi parametrami związanymi z autoimmunizacją tarczycy w jej przebiegu. Wyniki wskazują, że kobiety z T1DM i HT, pomimo eutyreozy, są bardziej narażone na rozwój choroby niedokrwiennej serca lub wystąpienie udaru mózgu niż kobiety z T1DM bez HT.

Druga praca oryginalna pt. *Association of antithyroid peroxidase antibodies with cardiac function in euthyroid women with type 1 diabetes mellitus - assessment with two-dimensional speckletracking echocardiography* również została opublikowana w Endokrynologii Polskiej (punktacja ministerialna 70). Autorka podjęła się w niej nowatorskiego tematu oceny korelacji pomiędzy parametrami związanymi z autoimmunizacją tarczycy w przebiegu HT a wybranymi parametrami echokardiograficznymi w cukrzycy typu 1. W publikacji wykazano, iż autoimmunizacja tarczycy ma związek z obniżeniem regionalnego i/lub globalnego odkształcenia lewej komory (GLS, ang. global longitudinal strain) u młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM.

Trzecia praca oryginalna, a jednocześnie piąta w cyklu prac doktorantki, pt. *Sirtuin 1, Visfatin and IL-27 Serum Levels of Type 1 Diabetic Females in Relation to Cardiovascular Parameters and Autoimmune Thyroid Disease* została opublikowana w *Biomolecules* (punktacja ministerialna 100). Doktorantka prezentuje w niej wyniki stężenia sirtuiny 1, wisfatyny i interleukiny 27 (IL-27) w surowicy krwi młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM, w odniesieniu do wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego i współwystępowania choroby Hashimoto. Wykazano, że przebudowa serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT ma istotny związek z sirtuiną 1 i IL-27.

Prezentowany cykl publikacji zawiera pięć prac o spójnej tematyce, których celem było lepsze poznanie patogenety dysfunkcji serca i miażdżycy u kobiet z T1DM. Trafność wyboru tematu uzasadnia fakt, że niezwykle istotne jest wykrywanie powikłań cukrzycy na etapie subklinicznym. Wyniki przeprowadzonych badań, które zaprezentowano w pracach oryginalnych wykazały, że autoimmunizacja tarczycy w przebiegu HT u młodych kobiet z T1DM pomimo eutyreozy, może być związana z subkliniczną miażdżycą oraz regionalnym pogorszeniem funkcji skurczowej mięśnia sercowego. Jednakże od samej obecności przeciwciał przeciwtarczycowych większe znaczenie ma prawdopodobnie czas ekspozycji na nie oraz stopień zaawansowania choroby Hashimoto. Uzyskanie istotnych zależności ma nie tylko istotne implikacje kliniczne, ale też wskazuje na umiejętny i trafny dobór oznaczanych markerów i metod badawczych. Wyniki prac wskazują na korzyści uzyskiwane z rutynowych pomiarów grubości kompleksu intima-media u kobiet z cukrzycą typu 1 ze współwystępującą chorobą Hashimoto. Metoda oceny cIMT jest stosunkowo prosta i całkowicie nieinwazyjna, a może być pomocna w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie chorych. Ciekawy i oryginalny jest wybór przez doktorantkę parametrów oceny echokardiograficznej uszkodzenia serca z wykorzystaniem techniki śledzenia markerów akustycznych obrazów dwuwymiarowych, stosowanej m.in. w diagnostyce kardiomiopatii. Technika ta pozwoliła na obiektywną, dokładną i niezależną od kąta nachylenia analizę funkcji mięśnia sercowego i umożliwiła wykrycie zmian subklinicznych przy prawidłowych obrazach w standardowej echokardiografii.

W projekcie starannie opracowano wszystkie etapy badania, liczebność grup badanych była wystarczająca dla potrzeb badania, a zastosowane nowoczesne metody pozwoliły na realizację celu. Istotne było wykonanie analizy w jednorodnej populacji kobiet z T1DM, w stosunkowo wąskim przedziale wiekowym (18-40 lat), w eutyreozie,

bez otyłości, nadciśnienia tętniczego lub hiperlipidemii, co pozwoliło na określenie różnic w parametrach sercowo-naczyniowych niezależnie od wymienionych czynników ryzyka.

Wartym podkreślenia jest fakt, iż badania wchodzące w skład niniejszej pracy doktorskiej zostały przeprowadzone w ramach projektu badawczego pt. *Związek podwyższonego miana przeciwciał przeciwtarczycowych z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 1*, sfinansowanego z Grantu Naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego przyznanego w dn. 27.05.2020 r.

Wnioski rozprawy doktorskiej odpowiadają na postawione cele, sformułowane zostały jasno i zawierają treści wnoszące nowe elementy do istniejącej wiedzy w podjętym temacie badawczym. Samo omówienie cyklu prac zostało przygotowane bardzo starannie, przejrzyście i wnikliwie.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, na którą składa się pięć publikacji, w tym dwie prace pogładowe i trzy prace oryginalne, zawiera dane o dużym znaczeniu naukowym i praktycznym. Uzyskane wyniki i wnioski stanowią istotny wkład do dotychczasowej wiedzy w podjętym temacie badawczym poszukiwania nowych biomarkerów sublinicznej miażdżycy u kobiet z cukrzycą typu 1.

Biorąc pod uwagę całość pracy lek. Magdaleny Łukawskiej-Tatańczuk uważam, że Kandydatka poprzez swoje badania, analizy oraz wnioskowanie przyczynia się do postępu w dziedzinie badań nad cukrzycą i powikłaniami o charakterze makroangiopatii.

Wartość podjętego tematu, poprawność formułowania, kompletność problemów i hipotez badawczych, dobór metod i narzędzi badawczych, umiejętność wykorzystania danych źródłowych i dobór literatury, zastosowana metodyka, trafność wskazania mocnych i słabych stron pracy, a przede wszystkim wyniki mające ważne implikacje kliniczne pozwalają na stwierdzenie, że praca spełnia warunki wymagane od dysertacji doktorskich. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Wnoszę więc o dopuszczenie lek. Magdaleny Łukawskiej-Tatańczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiewicz