

Dr hab. n. med. Przemysław Witek

Specjalista chorób wewnętrznych, endokrynologii i diabetologii

Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii

Wydział Lekarski; Warszawski Uniwersytet Medyczny

Mazowiecki Szpital Bródnowski; ul. L. Kondratowicza 8; 03-242 Warszawa



RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Lidii KANI

Po zapoznaniu się z rozprawą na stopień doktora nauk medycznych

lek. Lidii Kani pt.

***„Ocena osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z cukrzycą typu 1
doświadczających hipoglikemii”***

poniżej przedstawiam swoją opinię.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. LIDII KANI

pt: „Ocena osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii.”

I. UWAGI OGÓLNE

W związku z powołaniem mnie przez Radę Naukową Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława J. Mossakowskiego PAN na recenzenta rozprawy doktorskiej Pani lek. Lidii Kani poniżej przedstawiam swoją opinię.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lek. Lidii Kani pt.: „Ocena osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii” powstała pod kierunkiem naukowym Profesora dr. hab. n. med. Edwarda Franka w Zakładzie Kliniczno-Badawczym Epigenetyki Człowieka Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie, którego Kierownikiem jest Prof. dr hab. n. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka oraz w kierowanej przez Promotora rozprawy Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie. Promotorem pomocniczym w/w rozprawy jest Dr med. Magdalena Walicka.

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych chorób autoimmunizacyjnych. Leczeniem z wyboru jest intensywna insulinoterapia. Cukrzyca typu 1 jest obarczona wysokim ryzykiem przewlekłych powikłań, których częstość i nasilenie zależą od stopnia wyrównania metabolicznego choroby. Oprócz powikłań przewlekłych w przebiegu cukrzycy typu 1 występują powikłania ostre, a jednym z nich – stanowiącym niekiedy stan zagrożenia życia – jest hipoglikemia. Jednym z mechanizmów ochronnych przed ciężką hipoglikemią i składową tzw. „mechanizmu kontrregulacyjnego” jest uaktywnienie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej i wzrost syntezy i wydzielania kortyzolu, który poprzez stymulację glukoneogenezy może ograniczać głębokość rozwijającej się hipoglikemii. Jednakże o ile częstość hipoglikemii w przypadku cukrzycy typu 1 jest stosunkowo wysoka, to zapadalność na klinicznie jawną niedoczynność kory nadnerczy (pierwotną lub wtórną) jest bardzo niska. Brakuje natomiast publikacji dotyczących kompleksowej oceny aktywności tej osi u osób z cukrzycą typu 1.

Z tego powodu podjęty przez lek. Lidię Kanię temat pracy naukowej dotyczący związków pomiędzy istotnym problemem klinicznym jakim jest hipoglikemia (często nawrotowa) występująca u

części pacjentów z cukrzycą typu 1, a aktywnością osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej ma charakter oryginalny i zasługuje na uznanie.

II. OCENA FORMALANA PRACY

Rozprawa liczy ogółem 109 stron tekstu i ma charakter typowy. Obejmuje wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, właściwą część rozprawy oraz spis piśmiennictwa, tabel i rycin oraz wzór stosowanego kwestionariusza.

Streszczenie tak w języku polskim jak angielskim ma prawidłowy układ i pozwala na zwięzłe zapoznanie się z tematem i wynikami badań. Z punktu widzenia recenzenta zwraca uwagę jedynie brak słów kluczowych w obu językach. **Wstęp** jest nieco nadmiernie rozbudowany i obejmuje 36 stron tekstu, które wprowadzają do omawianych zagadnień oraz przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat tak cukrzycy typu 1, hipoglikemii jako jej ostrego powikłania oraz mechanizmów regulacyjnych wydzielania kortyzolu zwłaszcza w sytuacjach obniżonej glikemii. **Cele** pracy zostały sformułowane w sposób precyzyjny. Brakuje być może wyszczególnienia celu głównego i celów dodatkowych. Wydaje się również, że można było pominąć wprowadzenie do celów pracy, gdyż kwestie natury ogólnej były już wcześniej szczegółowo omówione we wstępie. **Wnioski** odpowiadają celom rozprawy. Kończącą składową pracy jest trafnie dobrane, specjalistyczne **piśmiennictwo** obejmujące 169 pozycji, z których ponad połowę stanowią artykuły opublikowane po 2010 roku. W skład rozprawy wchodzi łącznie 22 tabele i 3 ryciny.

Praca jest prawidłowo napisana pod względem językowym: język pracy jest precyzyjny, argumentacja jest przejrzysta, a strona edytorska jest staranna. Z punktu widzenia formalnego rozprawa nie budzi zastrzeżeń.

OCENA MERYTORYCZNA PRACY

Jak już wspomniano **wstęp** do prezentowanej pracy obejmuje 36 stron tekstu, jest czytelny, przejrzysty lecz nieco nadmiernie rozbudowany. Wydaje się, iż nie było konieczne zamieszczanie w rozprawie doktorskiej opisów procesu glukoneogenezy czy zasad i metod leczenia cukrzycy oraz rodzajów insulin czy schematów insulinoterapii. W podrozdziale dotyczącym związków pomiędzy cukrzycą typu 1 i choroba Addisona Doktorantka podaje, iż częstość pierwotnej, autoimmunologicznej niedoczynności kory nadnerczy w cukrzycy typu 1 jest 10-krotnie większa niż w populacji ogólnej oraz, że choroba Addisona występuje u 0,5-1,9% pacjentów. Chociaż istnieją rozbieżności w piśmiennictwie na temat tych częstości to wydaje się, iż choroba Addisona występuje u osób z T1DM

nawet 100-krotnie częściej niż w populacji ogólnej, a jednocześnie z częstością nieco niższą, (szacowaną na 0,5% pacjentów z T1DM).

W dalszej części pracy Doktorantka formułuje **cele** przeprowadzonych badań

Za cele te Doktorantka uznała:

1. Ocenę, czy u chorych z cukrzycą typu 1 i nawracającymi hipoglikemiami, określonymi w sposób subiektywny (na podstawie wywiadu lekarskiego) oraz obiektywny (na podstawie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz na podstawie pomiarów glikemii w trakcie hospitalizacji) można stwierdzić zaburzenia w zakresie osi podwzgórze – przysadka - nadnercza.
2. Porównanie wyrównania cukrzycy u chorych na cukrzycę typu 1 z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami określonymi w sposób subiektywny (na podstawie wywiadu lekarskiego) oraz obiektywny (na podstawie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz na podstawie pomiarów glikemii w trakcie hospitalizacji)
3. Ocenę, czy przeciwciała swoiste dla niezwiązanych z osią podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową chorób autoimmunologicznych występują częściej u chorych z nawracającymi niedocukrzeniami
4. Określenie, czy ocena występowania hipoglikemii na podstawie wywiadu lekarskiego jest wystarczająco czuła i swoista w porównaniu z oceną przeprowadzoną na podstawie obiektywnych danych uzyskanych w trakcie ambulatoryjnego ciągłego pomiaru glikemii oraz w trakcie hospitalizacji.

Wszystkie te cele zostały zrealizowane w prezentowanej rozprawie doktorskiej. Jak już wspomniano, cele pracy można było podzielić tak, aby cel 1 był celem głównym (odpowiada on głównemu tematowi i tytułowi rozprawy), a pozostałe 3 (2-4) były celami szczegółowymi. Z punktu widzenia językowego być może lepiej byłoby też – biorąc pod uwagę 4 cele – wprowadzić do ich przedstawienia formułą: „Celami pracy były:” zamiast „Celem pracy były:”.

Następnie Doktorantka zwięźle i precyzyjnie przedstawia grupę badaną oraz zastosowane metody badawcze, prezentując kryteria włączenia i wykluczenia z badania, opisuje grupę 60 pacjentów z cukrzycą typu 1, metody oceny stopnia wyrównania cukrzycy oraz oceny jej przewlekłych powikłań, a także metody oceny osi przysadkowo-nadnerczowej tak w warunkach spoczynkowych jak też w teście stymulacyjnym z syntetycznym ACTH.

W dalszej części dokonany zostaje podział na podgrupy według kryteriów występowania hipoglikemii w oparciu o kwestionariusz, profile glikemii w trakcie hospitalizacji oraz hipoglikemie zarejestrowane w trakcie pomiarów ciągłych (CGM Medtronic). Taki „wieloparametryczny” sposób

oceny częstości i stopnia nasilenia hipoglikemii oceniam jako oryginalny i niezwykle interesujący. W opisie metod badawczych nieprecyzyjny jest jedynie opis dotyczący autoprzeciwciał przeciw antygenom tarczycy i autoprzeciwciał wykorzystywanych w diagnostyce celiakii – prawidłowo powinno się je określić jako przeciwciała „przeciw tyreoglobulinie i przeciw peroksydazie tarczycowej”, a przeciwciała diagnostyczne dla celiakii jako „przeciwendomyzjalne”. Metody analizy statystycznej opisane są w sposób prawidłowy, a testy odpowiednio dobrane i zastosowane.

W dalszej części rozprawy Doktorantka przedstawia uzyskane **wyniki**. Sposób ich prezentacji jest prawidłowy, logiczny, a strona edytorska 22 tabel, które znajdują się w tekście jest bardzo staranna. W niektórych tabelach (np. tabela nr 12 i nr 15) zastosowano pewien język potoczny: „Statystyki opisowe dla charakterystyki pacjentów z cukrzycą itp.”. Wydaje się, że bardziej czytelne i logiczne z punktu widzenia prezentacji wyników byłby odpis: „Charakterystyka pacjentów z....” bo przecież statystyki opisowe zostały scharakteryzowane wcześniej w opisie metod statystycznych i są jedynie narzędziem do prezentacji wyników w tabelach. Ponadto w niektórych przypadkach te same dane były prezentowane w tabelach i w tekście rozprawy jednocześnie.

Prezentacja wyników kończy się krótkim podsumowaniem, po którym rozpoczyna się **dyskusja**. Dyskusja przeprowadzona jest w sposób prawidłowy i odnoszący się do piśmiennictwa, które zostało poddane krytycznej analizie w kontekście uzyskanych wyników pracy. Na uznanie zasługuje także przedstawienie ograniczeń prezentowanej pracy. Sposób prowadzenia dyskusji świadczy o znajomości poruszanych zagadnień i o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Na zakończenie pracy Doktorantka przedstawiła **4 wnioski** wynikające z przeprowadzonych badań. Wnioski te odpowiadają postawionym celom recenzowanej rozprawy doktorskiej. W mojej ocenie jako klinicysty zajmującego się diagnostyką i leczeniem pacjentów tak z cukrzycą jak i chorobami osi przysadkowo-nadnerczowej szczególnie interesujący jest wniosek 1 podkreślający, iż przyczynami nawracających hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 są stany inne, niż zaburzenia osi przysadkowo-nadnerczowej, a także wniosek 4, który podkreśla rolę konieczności zastosowania bardziej obiektywnych niż wywiad lekarski metod oceny częstości hipoglikemii, a najlepiej takich jak metody ciągłego pomiaru glikemii czy jej ocena z zastosowaniem pomiarów szpitalnych.

IV. WNIOSKI KOŃCOWE

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam że Doktorantka Lidia Kania potwierdziła umiejętność samodzielnego planowania i prowadzenia badań naukowych, prawidłowo gromadziła dane oraz prawidłowo dobrała i zastosowała metody statystyczne, które pozwoliły na uzyskanie przedstawionych w niniejszej rozprawie oryginalnych wyników i sformułowanie przejrzystych wniosków, które odpowiadają założonym celom dysertacji.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska lek. Lidii Kani spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym (...) (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późn. zmianami) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława J. Mossakowskiego PAN w Warszawie o dopuszczenie Pani lek. Lidii Kani do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku-

Dr hab. n. med. Przemysław Witek
specjalista w zakresie chorób wewnętrznych.
endokrynologii i diabetologii
4890000

30/12/2021