

Jan Kochanowicz, prof. dr hab. med.  
Klinika Neurologii  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

### **Recenzja**

#### **pracy doktorskiej lek. med. Jadwigi Kosowskiej pt: „Badania nad wpływem stylu życia, współistniejących chorób oraz czynników psychologicznych na rozwój powikłań neurologicznych w cukrzycy typu pierwszego”**

Recenzja przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 13.06.2023r.

Przesłana do recenzji praca doktorska lek. med. Jadwigi Kosowskiej ma formę monografii i obejmuje 129 stron druku komputerowego. Została wykonana w Katedrze Neurologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, pod kierownictwem Pani Prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik. Wstęp zajmuje 24 strony, cele pracy zaprezentowano na stronie dwudziestej dziewiątej, a materiał i metody badawcze opisano na stronach 30-43 rozprawy. Wyniki przedstawiono opisowo na stronach 44-72, uzupełniając je szesnastoma tabelami i pięcioma rycinami. Omówienie wyników-dyskusja obejmuje 11 stron maszynopisu. Doktorantka alfabetycznie zamieściła 238 pozycji piśmiennictwa. Strony 107-115 poświęcono streszczeniom w języku polskim i angielskim. Rozprawa kończy się załącznikiem zawierającym użyte w pracy skale i kwestionariusze.

Wstęp pracy jest podzielony na sześć podrozdziałów. W pierwszej części Doktorantka przytoczyła najważniejsze informacje dotyczące cukrzycy, podkreślając dane epidemiologiczne wskazujące na znaczny wzrost liczby chorych w ostatnich latach z niepokojącymi matematycznie wyliczonymi prognozami na przyszłość. Kolejne podrozdziały omawiają ogólny opis cukrzycy jako jednostki chorobowej, jej patofizjologię koncentrując się na typie pierwszym, który jest tematem rozprawy doktorskiej. Opisuje przystępnie jej obraz kliniczny, niezbędne badania diagnostyczne, kryteria rozpoznania, leczenie z uwzględnieniem nowoczesnych, zautomatyzowanych form insulinoterapii. Pompom insulinowym autorka poświęca odrębny podrozdział opisując zalety tego nowatorskiego rozwiązania angażującego w pomoc pacjentom „sztuczną inteligencję” uwzględniającą w terapii nie tylko poziom glikemii ale też nawyki żywieniowe, pory posiłków czy też aktywność fizyczną w ciągu dnia. Takie leczenie znacznie poprawia komfort życia pacjentom, ale jednocześnie Doktorantka krytycznie zauważa, że są to tylko urządzenia, które mogą ulegać awarii i w tym miejscu podkreśla istotę edukacji i kontroli hemoglobiny glikowanej.

Kolejne podrozdziały wstępu prezentują opis, epidemiologię, czynniki ryzyka i dostępne leczenie poszczególnych rodzajów powikłań cukrzycy typu I ze szczególnym uwzględnieniem powikłań neurologicznych. Doktorantka szczegółowo na potrzeby

niniejszej pracy przedstawia zagadnienia związane z neuropatią obwodową i zaburzeniami poznawczymi. Znajdziemy tu oprócz danych klinicznych opis czynników ryzyka i możliwości diagnostycznych. Wstęp kończy się wnikliwym opisem wpływu nowoczesnych terapii na występowanie powikłań neurologicznych. Pomimo bezsprzecznego spadku odsetka powikłań neurologicznych autorka słusznie zwraca uwagę na zjawisko niepokoju związanego z cukrzycą co ma swoje angielskie określenie „diabetes distress” i jego wpływ na unikanie aktywności ruchowej i/lub błędy dietetyczne prowadzące do nadwagi. Niepokój sprzyja też stosowaniu używek będących dodatkowym czynnikiem ryzyka jak alkohol i/lub nikotyna.

Po zapoznaniu z tak dobrze napisanym wstępem recenzent może śmiało odpowiedzieć twierdząco na pytanie o wiedzę teoretyczną dr Jadwigi Kosowskiej jako osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych i jest już przygotowany przechodząc do rozdziału Cele pracy. Postawione w nim dążenie Doktorantki do ustalenia częstości występowania neuropatii i makroangiopatycznych zmian związanych z zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonej intensywną kontrolą glikemii z użyciem pompy insulinowej, a też odniesienie tego do grupy kontrolnej jest jak najbardziej zasadne.

Drugim celem pracy była identyfikacja czynników ryzyka rozwoju powikłań neurologicznych w grupie badanej. W osiągnięciu założonych celów pracy autorce pomogą przedstawione w tym rozdziale hipotezy o zmniejszeniu powikłań neurologicznych, wpływie leczenia, stylu życia nie zapominając o czynnikach natury psychologiczno-psychiatrycznych mający wpływ na subiektywne odczucia pacjenta. Pokazuje to złożoność celów pracy założonych przez Doktorantkę, a jednocześnie należy podkreślić będące na czasie podjęcie tematu powikłań neurologicznych w związku z wprowadzeniem do leczenia cukrzycy typu I nowych zautomatyzowanych technik terapeutycznych (pompy insulinowe).

Kolejny rozdział pracy doktorskiej wynikający z klasycznego układu monografii jest poświęcony grupie badanej (materiał) i zastosowanej metodyce. Należy tu zauważyć dojrzały dobór pacjentów i grupy kontrolnej do badania uwzględniający w kryteriach wyłączenia schorzenia i stany fizjologiczne (ciąża) mogące wpływać na uzyskane wyniki.

Opis metodyczny obejmuje wielopłaszczyznowe badania w kierunku obecności powikłań neurologicznych cukrzycy: neuropatii obwodowej oraz makroangiopatii jako czynnika związanego z występowaniem zaburzeń poznawczych. Neuropatia badana jest z uwzględnieniem subiektywnych objawów (pierwsza część skali klinimetrycznej do oceny neuropatii uniwersytetu w Michigan – MNSI, a także przez niektóre z pytań zawarte w autorskiej ankiecie, a dotyczące między innymi bardzo istotnych w cukrzycy objawów autonomicznych). Badanie neurologiczne jest ukierunkowane na objawy obiektywne, czyli zmian w badaniu przedmiotowym (druga część skali MNSI) oraz badanie przewodnictwa nerwowego nerwu łydkowego, które jest standardem w ocenie włókien czuciowych).

Dane dotyczące obecności, nasilenia i charakteru powikłań neurologicznych uzupełnione są przez niezwykle obszerny i wielopłaszczyznowy zestaw pytań, skal i kwestionariuszy, obejmujących dane demograficzne, dane co do przebiegu choroby i obecności chorób współistniejących, a także obrazujące nastrój i stosunek osoby chorej do cukrzycy, poczucie sprawczości w zarządzaniu cukrzycą i inne. Całość uzupełniona jest przez dużą ilość obiektywnych danych, szczytanych z pomp insulinowych badanej populacji pacjentów. Dane te zawierają ilość i częstość przyjmowanych dawek insuliny. Poziom glikemii o różnych porach dnia, na przestrzeni ostatnich kilku miesięcy przed włączeniem do badania. Poziom hemoglobiny glikowanej spisany został przez doktorantkę z dostępnej dokumentacji medycznej. Dokładne zobrazowanie skal i kwestionariuszy będących narzędziami badawczymi w niniejszej dysertacji znajdziemy w rozdziale 8 – Załączniki.

Należy podkreślić, iż metodyka jest opisana precyzyjnie, także jest możliwość jej wykorzystania w przypadku chęci wykonania badań kontrolnych lub porównawczych. Metody analizy statystycznej zostały dobrane poprawnie, jednakże recenzent sugerowałby w dalszych badaniach nad poszukiwaniem czynników ryzyka powikłań w cukrzycy i ich wagi rozważenie zastosowanie analizy dyskryminacyjnej lub zaprzęgnięcie do analizy „sieci neuronowych”.

Doktorantka przedstawiła bardzo detalicznie uzyskane wyniki. W badaniu uczestniczyło 90 osób z cukrzycą typu 1 oraz 45 osób z grupy kontrolnej. Uczestnicy byli w podobnym wieku i charakteryzował ich podobny rozkład płci. Uwagę zwracają dane z Tabeli nr 2 pokazujące istotne statystycznie różnice w wykształceniu osób z grupy badanej i kontrolnej, oraz co ważne z punktu widzenia powikłań większy odsetek palących tytoń w grupie badanej.

Doktorantka wykazała istotnie częstsze w grupie badanej występowanie nadciśnienia tętniczego i niedoczynności tarczycy, a także dolegliwości skórnych, niedomagań ze strony przewodu pokarmowego oraz subiektywnych objawów neuropatii obwodowej jak pieczenie i mrowienie stóp i dłoni oraz objawów wazowagalnych.

Zgodnie z powszechnie przyjętymi zasadami interpretacji MNSI, 17% pacjentów miało istotne objawy neuropatii obwodowej. Znalazło to potwierdzenie w nieprawidłowych parametry przewodnictwa nerwu łydkowego, jednak przy braku różnic między grupami pod względem średnich parametrów przewodnictwa. Istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w proporcji osób z nieprawidłowym wynikiem w obu grupach.

Różnice w średnich parametrach obecne były natomiast w ocenie grubości kompleksu intima-media, która okazała się być istotnie większa wśród osób z cukrzycą typu 1. Brak było różnic między grupami w kwestionariuszach dotyczących depresji, satysfakcji z życia seksualnego i postrzegania własnego ciała.

Oprócz porównania danych pomiędzy pacjentami, a grupą kontrolną, analiza statystyczna objęła także związek występowania subiektywnych oraz obiektywnych cech neuropatii, a także makroangiopatii z poszczególnymi cechami demograficznymi i

klinicznymi. I tak, obecność drętwienia i mrowienia wiązała się z wiekiem, wyższym BMI i dłuższym czasem trwania choroby, a także z niższą oceną jakości życia na podstawie SF-36. Podobnie, wyższa punktacja w MNSI korelowała z wiekiem oraz z SF-36. Amplituda odpowiedzi z nerwu łydkowego wykazała istotne, odwrotne korelacje z wiekiem, z czasem trwania choroby, z grubością kompleksu intima-media, z BMI. Grubość kompleksu intima-media korelowała ponadto z wiekiem, z czasem trwania choroby oraz z BMI. Inaczej niż pomiary dotyczące neuropatii, grubość intima-media, jako wykładnik ryzyka zaburzeń poznawczych wykazała korelację ze skalą depresji (CESD-R) oraz ze skalą zarządzania cukrzycą (DSMQ). Ponadto, korelacja widoczna była niektórymi aspektami skali oceny ciała (SOC) oraz niektórymi aspektami skali poczucia kontroli nad przebiegiem cukrzycy (DLCS).

Wyniki uzyskane w dysertacji zostały przedstawione jasno i przystępnie. Liczba tabel jest odpowiednia. Wyniki zasługujące na szczególną uwagę przedstawione zostały ponadto w formie wykresów, dających bardziej szczegółowe pojęcie o obserwowanych związkach. Powyższe pozwala na potwierdzenie, iż dr Jadwiga Kosowska wykazuje umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej: przygotowując i realizując badania zgodnie z założonym planem badawczym tak jak wymagamy tego od osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora.

W dyskusji doktorantka porównuje swoje wyniki z wynikami innych autorów i bez żadnych wątpliwości można stwierdzić, że Doktorantka bardzo dobrze zna obszerną literaturę przedmiotu, o czym świadczy trafne cytowanie 238 aktualnych pozycji piśmiennictwa.

Pierwszym, ogólnym wnioskiem płynącym z uzyskanych wyników, jest fakt utrzymywania się większego ryzyka neuropatii i makroangiopatii w cukrzycy typu 1, pomimo zastosowania nowocześniejszych metod terapeutycznych. Przeczy to w pewnym stopniu wcześniejszym danym z literatury. Ryzyko to jednak było wyraźnie mniejsze niż w badanych wcześniej populacjach leczonych, tradycyjnym, ręcznym dozowaniem insuliny.

Kolejnym, niespodziewanym wynikiem były różnice w zidentyfikowanych czynnikach ryzyka dla neuropatii obwodowej i makroangiopatii: to drugie powikłanie związane było z czynnikami psychologicznymi, jak nastawienie wobec choroby, czy percepcja własnego ciała, a także poczucie kontroli nad chorobą. Podobnych związków nie obserwowano w przypadku neuropatii obwodowej. Wystąpiła także różnica w BMI, które determinowało większe ryzyko wystąpienia zarówno neuropatii jak i makroangiopatii, jednak tej drugiej w znacznie silniejszym stopniu.

Doktorantka wysnuwa przy tym wniosek, że związek makroangiopatii z czynnikami psychologicznymi jest jedynie pośredni, wynikający z negatywnego wpływu na samopoczucie i ocenę własnego ciała i zdrowia jakie wywołuje wysoki BMI, który jednocześnie bezpośrednio wpływa na rozwój miażdżycy i grubości kompleksu intima-media. W mojej ocenie wniosek ten jest nieco zbyt daleko idący. Wiadomo, że na rozwój miażdżycy wpływa oprócz wysokiego BMI także szereg innych czynników, jak choćby

poziom cytokin zapalnych, poziomu cholesterolu czy trójglicerydów. Dlatego podczas obrony pracy doktorskiej chciałbym prosić o skomentowanie twierdzenia o jedynie pośrednim wpływie czynników psychologicznych na rozwój makroangiopatii. Kończącym wnioskiem jest zanik wpływu hemoglobiny glikowanej na rozwój powikłań neurologicznych w cukrzycy, pomimo braku pełnej normalizacji jej poziomu (w badanej populacji, grupa kontrolna miała cały czas nieco niższy poziom hemoglobiny glikowanej niż osoby chore).

Po zapoznaniu się z całą pracą i jak podnoszono powyżej można bez cienia wątpliwości można potwierdzić, że rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w wykorzystaniem własnych wyników badań naukowych.

Podsumowując, lek. med. Jadwiga Kosowska przedstawiła do recenzji pracę doktorską pt.: „Badania nad wpływem stylu życia, współistniejących chorób oraz czynników psychologicznych na rozwój powikłań neurologicznych w cukrzycy typu pierwszego”, która spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w artykule 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z późniejszymi zmianami.

W związku z tym przedkładam Radzie Dyscypliny Nauki medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lek. med. Jadwigi Kosowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, dn. 10.08.2023r.



Signed by /  
Podpisano przez:

Jan Kochanowicz

Date / Data:  
2023-08-10  
13:56

Jan Kochanowicz, prof. dr hab. n. med.