

Prof. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, MD, PhD
Poznan University of Medical Sciences
Department of Internal Medicine and Diabetology

Review of Gladys E. P. Wojciechowska doctoral dissertation

Predicting type 2 diabetes remission after sleeve gastrectomy using clinical data,
circulating microRNA and machine learning approach

Supervisor: Prof. Adam Jacek Krętowski

Medical University of Białystok

The doctoral dissertation includes two publications with a summary IF 9.244 and ME&S 240 scores. The leading article is the original paper entitled: *Exploring microRNAs as predictive biomarkers for type 2 diabetes mellitus remission after sleeve gastrectomy: A pilot study*, published in *Obesity* 2022, 30: 435-446 (IF 5.002 and ME&S 100). The second publication in the series is a review work entitled *Meta-Analysis of differential miRNA expression after bariatric surgery*, published in *Journal of Clinical Medicine* 2019, 8: 1220 (IF 4,242 and ME&S 140). The doctoral student has five achievements, except dissertation with a total IF 62.889 and ME&S 680 score. The scientific value of the dissertation is demonstrated by the fact that the research results were published in top-tier journals with a pretty high impact factor.

The review work included in the cycle is a good preparation of the research assumptions that are the main topic of the doctoral dissertation. The conducted review and meta-analysis allowed to selection miRNAs of potential predictive importance for bariatric surgery. In clinical practice, data predicts whether bariatric surgery in an obese person with type 2 diabetes will enable sustained weight loss and achieve remission of type 2 diabetes. The dissertation did not find an exposed definition of type 2 diabetes remission. M. Riddle et al. proposed "remission" as the most appropriate descriptive term, and HbA1c <6.5% (48 mmol/mol) measured at least 3 months after cessation of glucose-lowering pharmacotherapy as the usual diagnostic criterion. The group also made suggestions for active observation of individuals experiencing remission and discussed further questions and unmet needs regarding predictors and outcomes of remission. The topic of type 2 diabetes remission gives rise to numerous

discussions. The doctoral dissertation presented for review is part of this discussion. It provides arguments confirming the possibility of inhibiting the progression of metabolic disorders observed in type 2 diabetes, but even the regression of the disease. Epigenetic factors, including miRNAs, in determining obesity and type 2 diabetes treatment efficacy seem crucial.

The significant scientific value of the doctoral dissertation of MSc Gladys E. P. Wojciechowska is proved by the fact that the research results were published in top-tier journals with a high impact factor.

The subject matter undertaken by the PhD student is exciting in terms of cognitive research and has significant clinical implications. An interesting and clinically valuable research topic. The dissertation aimed to develop predictive models using baseline clinical data and miRNA expression profile to predict remission of type 2 diabetes after bariatric surgery involving sleeve gastrectomy.

The study included 46 patients with type 2 diabetes in the doctoral dissertation under review. The final analysis was based on a group of 38 patients who met the inclusion criteria for the study. Remission status was assessed 12 months after bariatric surgery. 26 of 38 subjects achieved remission of type 2 diabetes. The number of participants in the study is not impressive but sufficient for developing a preliminary predictive model.

After sleeve gastrectomy (SG), people in remission of type 2 diabetes were younger, had a lower HbA1c value and lower fasting glucose values in laboratory tests, and at 30 minutes after loading with 75 g of glucose. The clinical characteristics of the study participants included information on the treatment of diabetes but no information on the time since diagnosis and the medications used.

The project carefully developed all stages of the study and applied modern methods to achieve the goal.

The results obtained by the PhD student indicate that the model of prediction of achieving remission in type 2 diabetes, taking into account only clinical variables, has a lower value than the models taking into account the miRNA expression profile. Not surprisingly, the best predictive model was to consider clinical data and miRNAs associated with obesity and insulin resistance.

Summary: The doctoral dissertation submitted for review, consisting of two publications, including one original and one review paper, has notable scientific and clinical value. The obtained results and conclusions constitute a significant

contribution to the current knowledge on the usefulness of bariatric surgery in treating type 2 diabetes.

Considering all the work, sufficient quality of the doctoral thesis, and scientific achievements of Gladys E. P. Wojciechowska, I claim that the Candidate, through her research, analysis, and inference, contributes to the progress in the field of research on type 2 diabetes. Thus, she meets the conditions required for doctoral dissertations.

Therefore, I am addressing the High Senate of the Medical University of Białystok to admit MSc Gladys E. P. Wojciechowska to further stages of the doctoral dissertation.



Prof. Dorota Zozulińska-Ziólkiewicz, MD, PhD

Poznań, 17.05.2022 r.

Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu.

Recenzja

rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych

przez mgr Gladys E. P. Wojciechowską

pt. Predicting type 2 diabetes remission after sleeve gastrectomy using clinical data, circulating microRNA and machine learning approach

Promotor: Prof. Adam Jacek Krętowski

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Rozprawa na podstawie cyklu dwóch publikacji o sumarycznym IF 9,244 i punktacji MEiN 240. Pracą wiodącą jest praca oryginalna pt. Exploring microRNAs as predictive biomarkers for type 2 diabetes mellitus remission after sleeve gastrectomy: A pilot study, opublikowana w Obesity 2022, 30:435-446 (IF 5,002 i MEiN 100). Druga publikacja w cyklu to praca pogładowa pt. Meta-Analysis of differential miRNA expression after bariatric surgery, opublikowana w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine 2019, 8:1220 (IF 4,242 i MEiN 140). Doktorantka posiada dorobek liczący 7, w tym 5 poza cyklem publikacji o łącznym IF 62,889 i punktacji MEiN 680.

Praca pogładowa, uwzględniona w cyklu stanowi dobre przygotowanie założeń badań będących tematem przewodnim rozprawy doktorskiej. Przeprowadzony przegląd i meta-analiza pozwoliła wytypować miRNA o potencjalnym znaczeniu predykcyjnym dla chirurgii bariatrycznej. W praktyce klinicznej dane pozwalające prognozować czy zabieg bariatryczny u otyłej osoby z cukrzycą typu 2 pozwoli na utrwaloną w czasie redukcję masy ciała i osiągnięcie remisji cukrzycy typu 2. W pracy nie znaleziono jasno wyeksponowanej definicji remisji cukrzycy typu 2. Konsensus opublikowany w Diabetologia (2021, 64:2359–2366) przez M. Riddle i wsp. definiuje remisję cukrzycy typu 2 jako normoglikemię wyrażoną wartością HbA1c < 6,5% utrzymującą się po co najmniej 3 miesiącach, od zaprzestania farmakoterapii przeciwhiperglykemicznej lub zabiegu bariatrycznego i farmakoterapii lub co najmniej 6 miesięcy od wprowadzenia strukturalnej terapii behawioralnej i co najmniej 3 miesiące od zaprzestania farmakoterapii przeciwhiperglykemicznej. Temat remisji

cukrzyca typu 2 rodzi liczne dyskusje, a przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w tą dyskusję się wpisuje i dostarcza argumentów potwierdzających nie tylko możliwość wyhamowania progresji zaburzeń metabolicznych obserwowanych w cukrzyca typu 2, a wręcz regresji choroby. Czynniki epigenetyczne, w tym miRNA w warunkowaniu skuteczności leczenia otyłości i cukrzyca typu 2 wydają się mieć kluczowe znaczenie.

O wartości naukowej rozprawy doktorskiej mgr Gladys E. P. Wojciechowskiej świadczy fakt opublikowania wyników badań w dobrym czasopiśmie o wysokim współczynniku oddziaływania.

Podjęta przez Doktorantkę tematyka jest niezwykle ciekawa pod względem badań poznawczych i ma istotne implikacje kliniczne. Temat badawczy ciekawy i wartościowy klinicznie. Celem pracy doktorskiej było opracowanie modeli predykcyjnych z wykorzystaniem wyjściowych danych klinicznych i profilu ekspresji miRNA w celu przewidywania remisji cukrzyca typu 2 po operacji bariatrycznej polegającej na rękawowej resekcji żołądka.

W będącej przedmiotem oceny rozprawie doktorskiej badaniami objęto 46 pacjentów z cukrzyca typu 2. Przy czym ostateczna analiza przeprowadzona została w oparciu o grupę 38 chorych, spełniających kryteria włączenia do badania. Status remisji oceniono 12 miesięcy po zabiegu bariatrycznym. 26 z 38 badanych osiągnęło remisję cukrzyca typu 2. Liczba uczestników badania nie jest imponująca, ale wystarczająca dla opracowania wstępnego modelu predykcyjnego.

Osoby z remisją cukrzyca typu 2 po zabiegu SG były młodsze, w badaniach laboratoryjnych miały niższą wartość HbA_{1c} oraz niższe wartości glikemii na czczo oraz w 30 minucie po obciążeniu 75 g glukozy. W charakterystyce klinicznej uczestników badania podano informację o leczeniu cukrzyca, ale nie znaleziono informacji o czasie od rozpoznania choroby i stosowanych lekach.

W projekcie starannie opracowano wszystkie etapy badania i zastosowano nowoczesne metody pozwalające na realizację celu.

Wyniki uzyskane przez Doktorantkę, wskazują, że model predykcji osiągnięcia remisji cukrzyca typu 2 uwzględniający tylko zmienne kliniczne ma mniejszą wartość aniżeli modele uwzględniające profil ekspresji miRNA. Nie jest zaskoczeniem, że najlepszy okazał się model predykcyjny uwzględniający dane kliniczne i cząsteczki miRNA pozostające w związku z otyłością i insulinoopornością.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, na którą składają się dwie publikacje, w tym jedna praca oryginalna i jedna praca przeglądowa, ma wartość naukową i kliniczną. Uzyskane wyniki i wnioski stanowią istotny wkład do dotychczasowej wiedzy na temat przydatności chirurgii bariatrycznej w terapii cukrzycy typu 2.

Biorąc pod uwagę całość pracy i osiągnięć naukowych mgr Gladys E. P. Wojciechowskiej uważam, że Kandydatka poprzez swoje badania, analizy oraz wnioskowanie przyczynia się do postępu w dziedzinie badań nad cukrzycą typu 2. W ten sposób spełnia warunki wymagane od dysertacji doktorskich.

Wnoszę więc do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Gladys E. P. Wojciechowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz