

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Jerzy Bertrandt
Akademia Bialska im. Jana Pawła II
ul. Sidorska 95/97, 21-500 Biała Podlaska

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Moniki Grabia pt. „Czynniki żywieniowe oraz metody wspomagające monitorowanie glikemii jako determinanty statusu redoks u młodzieży z cukrzycą typu 1”

Przedstawiona do oceny praca została wykonana w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku i dotyczy czynników żywieniowych oraz metod wspomagających monitorowanie glikemii, jako determinant statusu redoks u młodzieży z cukrzycą typu 1.

We współczesnym świecie, mamy aktualnie do czynienia z pandemią cukrzycy. Według danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (International Diabetes Federation) z 2021 roku, z cukrzycą żyje na świecie 537 milionów osób, tj. 1 na 10 osób choruje na cukrzycę. Przewiduje się, że liczba ta wzrośnie do 643 milionów do 2030 roku i 783 milionów do 2045 roku.¹ Cukrzyca typu 2, to najczęściej występujący na świecie typ cukrzycy, charakterystyczny dla osób dorosłych. Oporność na insulinę (z reguły związana z otyłością) i brak odpowiedniej kompensacji przez komórki beta trzustki to główne przyczyny cukrzycy u dorosłych, podczas gdy cukrzyca typu 1, będąca wynikiem ataku autoimmunologicznego na komórki trzustki produkujące insulinę, jest najczęstszą postacią cukrzycy młodzieńczej i jedną z najczęstszych chorób przewlekłych wieku dziecięcego. Zarówno cukrzyca typu 2, jak i 1 uznawane są za poważny problem zdrowia publicznego, mający znaczący wpływ na zdrowie i życie ludzkie oraz na wydatki związane z ochroną zdrowia. Dane z dużych badań epidemiologicznych wskazują, że częstość występowania cukrzycy typu 1 wzrasta na całym świecie o 2–5%/rok. Stąd też badania nad czynnikami ryzyka cukrzycy typu 1 stanowią istotny obszar badań mający na celu identyfikację genetycznych i środowiskowych czynników wyzwalających, które potencjalnie mogłyby być celem interwencji w profilaktyce i terapii. Chociaż na przestrzeni ostatnich lat poczyniono znaczne postępy w opiece klinicznej nad tym typem cukrzycy, co przyniosło poprawę jakości życia i wyników klinicznych pacjentów, to jednak wydaje się, że szeroko zakrojone badania mające na celu zapobieganie i/lub minimalizowanie jej skutków mogą odegrać istotną rolę w wyjaśnianiu złożonych przyczyn powstawania, opieki klinicznej, profilaktyki i leczenia.

¹ IDF Diabetes Atlas. 10th edition 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>

Recenzowana praca doktorska stanowi jednotematyczny cykl czterech publikacji i reprezentuje dorobek naukowy Doktorantki z lat 2021-2023, o łącznej wartości wskaźnika cytowań IF = 26,326, co odpowiada punktacji MNiSzW = 560 punktów.

Wszystkie 4 prace, stanowiące jednotematyczny cykl publikacyjny Doktorantki, zostały opublikowane w czasopiśmie wyróżnionych w bazie Journal Citation Reports, które posiadają IF od 6,208 do 6,706. Zgodnie z przyjętą przez MNiSW i obowiązującą punktacją czasopism naukowych prace stanowiące podstawę dysertacji doktorskiej opublikowane zostały w czasopiśmie o liczbie punktów, przyjętej przez MNiSW - 140 pkt., co łącznie daje 560 pkt.

W cyklu prac stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej mgr Moniki Grabia wszystkie prace są pracami współautorskimi, przy czym Doktorantka jest ich pierwszym autorem. Wynika z tego, że Doktorantka odegrała wiodącą rolę w koncepcyjnym przygotowaniu postawionych zadań badawczych, przeprowadzeniu analiz danych oraz opracowaniu uzyskanych rezultatów. Stosowne oświadczenia współautorów potwierdzają wiodący udział Doktorantki w powstaniu wszystkich czterech publikacji.

Wykaz prac stanowiących jednotematyczne osiągnięcie naukowe będące przedmiotem rozprawy doktorskiej obejmuje prace:

1. Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. Prevalence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and Possibilities of Prevention and Treatment: A Systematic Review. *Nutrients* 2021, 13, doi:10.3390/nu13061782. IF= 6,706; MEiN= 140.
2. Grabia M, Markiewicz-Żukowska R, Socha K, Polkowska A, Zasił A, Boruch K, Bossowski A. Prevalence of Metabolic Syndrome in Relation to Cardiovascular Biomarkers and Dietary Factors among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2022, 14, 2435, doi:10.3390/nu14122435. IF= 6,706; MEiN= 140.
3. Grabia M, Socha K, Soroczyńska J, Bossowski A, Markiewicz-Żukowska R. Determinants Related to Oxidative Stress Parameters in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2023, 15, 2084, doi:10.3390/nu15092084. IF= 6,706; MEiN= 140.
4. Grabia M, Socha K, Bossowski A, Markiewicz-Żukowska R. Metabolic Syndrome as a Factor of Impairment of Antioxidant Defense System in Youth with T1DM. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, 24, 9428, doi:10.3390/ijms24119428. IF= 6,208; MEiN= 140.

Pod względem formalnym, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma układ typowy liczy ogółem 105 stron, przy czym część merytoryczna została opisana na 15 stronach.

Pozostałą część stanowią: zawierający 63 pozycje literaturowe wykaz piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, kopie 4 prac stanowiących jednotematyczne osiągnięcie naukowe będące przedmiotem rozprawy doktorskiej, zgoda komisji bioetycznej, oświadczenia autora rozprawy doktorskiej i współautorów publikowanych, będących przedmiotem rozprawy, prac, a także wykazy dorobku naukowego i innych aktywności naukowych i popularyzatorskich Doktorantki.

Wprawdzie struktura i układ pracy są prawidłowe, to jednak zarówno w spisie treści, jak i w pracy zabrakło podrozdziału dotyczącego stosowanych w tekście skrótów. Umieszczany, zazwyczaj na wstępie, wykaz występujących w pracy skrótów w istotnym stopniu ułatwia czytającemu odnalezienie pełnych wersji zastosowanych skrótów. Także tytuł rozdziału 14 „Oświadczenia współautorów rozprawy doktorskiej” sugeruje, że praca doktorska ma wielu autorów, jednakże recenzent przyjmuje, że współautorstwo dotyczy nie doktoratu, a jedynie opublikowanych prac.

Przedstawiony cykl publikacyjny, oprócz wykazu prac wchodzących w jego skład, obejmuje w 3 kolejnych rozdziałach: wprowadzenie, cel pracy z uzasadnieniem podjętej problematyki badawczej, opis realizacji celów naukowych zawierający zwięzłe omówienie materiałów i metod badawczych oraz prezentację i omówienie uzyskanych wyników badań i osiągnięć naukowych każdej pracy wchodzącej w skład jednotematycznego cyklu publikacyjnego, a także dyskusję. W rozdziale 6 Doktorantka przedstawiła 6, wpływających z załączonych do doktoratu kopii publikacji, wniosków.

Tematyka przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej obejmuje bardzo ważną zarówno z żywieniowego, jak i zdrowotnego punktu widzenia problematykę wczesnej diagnostyki zespołu metabolicznego oraz współtowarzyszącego stresu oksydacyjnego w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, w aspekcie zapobiegania wzrostu ryzyka współwystępowania chorób kardiometabolicznych. Zespół metaboliczny definiuje się jako grupę różnych czynników (fizjologicznych, biochemicznych i metabolicznych), które zwiększają ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego: miażdżycy, choroby niedokrwiennej serca, a także cukrzycy oraz współtowarzyszącego stresu oksydacyjnego. Stąd też, podejmując powyższą tematykę, jako przedmiot badań naukowych, Doktorantka wysunęła hipotezę, która zakłada, „że czynniki żywieniowe, w tym sposób żywienia, ale także stan odżywienia oraz nowoczesne metody monitorowania glikemii wpływają na równowagę redoks u młodzieży z cukrzycą typu 1”, którą poddała weryfikacji w dysertacji doktorskiej.

We wprowadzeniu do cyklu prezentowanych prac, w oparciu o analizę współczesnego piśmiennictwa, Doktorantka dokonała zwięzłej charakterystyki cukrzycy typu 1, epidemiologii

i metod terapii tej choroby z uwzględnieniem farmako- i dietoterapii, wskazując na wpływ nadmiernej masy ciała w powstawaniu zespołu metabolicznego u diabetyków, stymulującego rozwój powikłań kardiometabolicznych. Zwróciła także uwagę na rolę stresu oksydacyjnego w mechanizmach rozwoju i progresji cukrzycy typu 1 oraz powstawania typowych powikłań tj. retinopatii, nefropatii i neuropatii. Podkreśliła także rolę cynku i seleniu jako składników mineralnych wchodzących w skład nieenzymatycznej obrony antyoksydacyjnej, oraz chromu, pierwiastka o możliwym wpływie na poprawę wrażliwości tkanek na insulinę. Wskazała także na niektóre toksyczne pierwiastki (arsen, kadm, ołów, i rtęć), mogące zwiększać ryzyko rozwoju lub progresji cukrzycy.

W oparciu o postawioną hipotezę doktorantka sprecyzowała 5 celów badawczych obejmujących:

1. Analizę stężeń składników mineralnych, pierwiastków toksycznych i markerów statusu redoks u pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1, w zależności od rodzaju insulinoterapii, stosowanego systemu monitorowania glikemii, wyrównania metabolicznego i stażu choroby.

2. Ocenę spożycia z dietą składników o potencjale antyoksydacyjnym w grupie młodych diabetyków.

3. Ocenę występowania zespołu metabolicznego w grupie młodzieży z cukrzycą typu 1 w zależności od zastosowanych wytycznych diagnostycznych.

4. Zbadanie powiązań między występowaniem zespołu metabolicznego a statusem redoks, wskaźnikami kardiometabolicznymi, stanem odżywienia oraz czynnikami żywieniowymi u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1, z uwzględnieniem stosowanego rodzaju monitorowania glikemii.

5. Określenie wartości diagnostycznej wykorzystanych markerów statusu redoks oraz wyrównania metabolicznego choroby, jako nowych potencjalnych predyktorów zespołu metabolicznego

Zdaniem recenzenta lepiej byłoby zdefiniować jeden ogólny, główny cel pracy, który zawarty jest już w tytule pracy, podczas gdy wyszczególnione przez doktorantkę cele winny stanowić raczej cele szczegółowe, niezbędne do realizacji celu głównego.

W rozdziale metodycznym Doktorantka wskazała miejsca realizacji prowadzonych badań, podała źródła pozyskania wykorzystanej w pracy literatury oraz scharakteryzowała grupę pacjentów z cukrzycą typu 1 biorących udział w badaniach, jak i grupę kontrolną. Szczegółowo opisała metodykę oznaczania wybranych pierwiastków w materiale biologicznym, wykonanie oznaczeń aktywności enzymów antyoksydacyjnych oraz stężenia markerów stresu oksydacyjnego i peroksydacji lipidów, oznaczeń profilu lipidowego i

hemoglobiny glikowanej, a także wykorzystaną w pracy metodykę oceny sposobu żywienia i stanu odżywienia. Do przeprowadzenia ww. badań autorka zastosowała dobrze dobrane, ogólnie przyjęte, współczesne metody badawcze.

Na prowadzenie przez mgr Monikę Grabia badań w temacie „Ocena żywienia i stanu odżywienia młodzieży z cukrzycą typu 1” została udzielona zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr. R-I-002/587/2019.

W pierwszej, z 4 jednotematycznych publikacji wchodzących w skład pracy doktorskiej, „Prevalence of Metabolic Syndrome in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus and Possibilities of Prevention and Treatment: A Systematic Review”, w formie systematycznego przeglądu, przedstawiono problematykę diagnostyki zespołu metabolicznego oraz częstości jego występowania u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, a także możliwości zapobiegania i leczenia. Wskazano na stosowanie różnych kryteriów w ocenie częstości występowania zespołu metabolicznego, co może stwarzać określone problemy przy analizie porównawczej wyników badań. Z przedstawionego przeglądu wynika, że poza rosnącym odsetkiem dzieci i młodzieży z nadwagą i otyłością z cukrzycą typu 1, problemem jest także rosnąca częstość występowania zespołu metabolicznego (zakres od 3,2 do 29,9%, w zależności od stosowanych kryteriów). Wyniki przeglądu podkreśliły potrzebę prowadzenia dalszych badań w kierunku oceny występowania nadmiernej masy ciała, jak i samego zespołu metabolicznego, w grupie młodych diabetyków, których wyniki mogą stanowić podstawę opracowania nowych wytycznych do profilaktyki i terapii, a w konsekwencji skutecznie ograniczać częstość występowania zespołu metabolicznego u dzieci z cukrzycą typu 1, a także częstość powikłań w wieku dorosłym.

Podobne badania są przedmiotem kolejnej pracy pt. „Prevalence of Metabolic Syndrome in Relation to Cardiovascular Biomarkers and Dietary Factors among Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus”, z tym, że dotyczą one zależności między biomarkerami sercowo-naczyniowymi, stanem odżywienia, czynnikami dietetycznymi a występowaniem zespołu metabolicznego u młodzieży z cukrzycą typu 1 i zdrowych rówieśników z północno-wschodniej Polski. Badania wykazały, że co trzeci pacjent chory na cukrzycę typu 1 wykazywał objawy zespołu metabolicznego. Osoby te przejawiały wiele niewłaściwych zachowań żywieniowych (m.in. dietę ubogą w jedno- i wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz bogatą w nasycone kwasy tłuszczowe). Autorzy publikacji konkludują, że długotrwałe zaburzenia stanu odżywienia, tj. nadmierna zawartość tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej, w połączeniu nieprawidłowymi wynikami badań biomarkerów sercowo-naczyniowych oraz potwierdzonym niskim statusem antyoksydacyjnym, mogą skutkować trudnościami w

utrzymaniu kontroli metabolicznej, co z kolei może prowadzić do szybszego rozwoju powikłań cukrzycowych.

Publikacja pt.: „Determinants Related to Oxidative Stress Parameters in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Mellitus” dotyczy oceny zdolności organizmu do obrony przed stresem oksydacyjnym w zależności od długości trwania cukrzycy typu 1, gospodarki metabolicznej, spożycia przeciwutleniaczy oraz nowoczesnych systemów monitorowania glikemii. Badaniem objęto 103 nastolatków z cukrzycą typu 1, u których stwierdzono wyższy, w stosunku do grupy kontrolnej, całkowity status oksydacyjny, wskaźnik stresu oksydacyjnego i stosunek Cu/Zn, wyższe stężenia dialdehydu malonowego i niższy całkowity status antyoksydacyjny oraz poziomy chromu, cynku, dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy. Ponadto wykazano wpływ spożycia witaminy A i C w diecie na wartość całkowitego statusu oksydacyjnego surowicy krwi. W oparciu o uzyskane wyniki autorzy stwierdzają, że niski potencjał obronny układu antyoksydacyjnego prowadzący do wysokiego poziomu stresu oksydacyjnego występuje u młodych diabetyków i jest obecny już na początku cukrzycy typu 1. Wskazuje to na znaczenie monitorowania niepożądanych zmian związanych z wysokimi poziomami utleniaczy na początku cukrzycy typu 1, ponieważ zakłócają one leczenie i mogą prowadzić do wcześniejszej progresji powikłań cukrzycowych. Stąd też wskazane jest monitorowanie aktywności antyoksydacyjnej organizmu młodzieży z cukrzycą typu 1, mające na celu zahamowanie rozwoju powikłań cukrzycowych.

Ostania, 4 publikacja pt.: „Metabolic Syndrome as a Factor of Impairment of Antioxidant Defense System in Youth with T1DM” dotyczy weryfikacji hipotezy, że zespół metaboliczny może potencjalnie wpływać na parametry obrony antyoksydacyjnej. Wyniki badań parametrów sercowo-naczyniowych, takich jak pełny profil lipidowy i szacowany wskaźnik usuwania glukozy, a także markerów obrony antyoksydacyjnej oraz poziomów wskaźnika stresu oksydacyjnego wykazały statystycznie istotną różnicę między grupą pacjentów z cukrzycą typu 1 z zespołem metabolicznym i diabetyków bez zdiagnozowanego zespołu oraz osób zdrowych. Ponadto wykazano, że grupa pacjentów bez zespołu metabolicznego charakteryzowała się cukrzycą dobrze wyrównaną. W badaniu wskazano także na potencjalną przydatność diagnostyczną szeregu markerów obecności zespołu metabolicznego u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1.

W oparciu o obszerną, współczesną, dobrze dobraną i prawidłowo cytowaną literaturę krajową i zagraniczną Autorka przeprowadziła wnikliwą dyskusję prezentowanych w publikacjach wyników.

Rozprawę kończy rozdział „Wnioski”, w którym Doktorantka na podstawie analizy danych literaturowych oraz zawartych w publikacjach wyników sformułowała 6 wniosków. W opinii recenzenta, liczba wniosków jest zbyt duża, tym bardziej, że niektóre z nich stanowią powtórzenie wyników badań, stąd też lepszą formą wydaje się sprecyzowanie 3-4, wpływających z wyników badań, uogólnionych wniosków.

Reasumując, cykl jednotematycznych, oryginalnych prac twórczych będący przedmiotem pracy doktorskiej mgr Moniki Grabia i ich zawartość merytoryczną oceniam pozytywnie. Wszystkie 4 prace są na bardzo dobrym poziomie naukowym, na co składają się: oryginalna i twórcza koncepcja naukowa wykonanych badań, odpowiedni dobór wybranych do analiz wskaźników, prawidłowy dobór stosowanych metod badawczych oraz wiarygodna, precyzyjna analiza i interpretacja uzyskanych wyników. Wszystkie prace zostały opublikowane w anglojęzycznych czasopiśmie ogólnowiatowych.

Obowiązkiem recenzenta jest nie tylko merytoryczna ocena przedstawionej rozprawy doktorskiej, ale także zwrócenie uwagi redakcję pracy. Wprawdzie recenzent dostrzegł nieliczne błędy literowe i interpunkcyjne, to jednak należy podkreślić, że praca jest napisana, ładnym i zrozumiałym językiem, a szata graficzna, redakcja oraz estetyka pracy nie budzą zastrzeżeń.

Na zakończenie pragnę podkreślić, że przedstawiona do oceny praca doktorska dotyczy tematu o dużym znaczeniu poznawczym i praktycznym. Wyrażam przekonanie, że Autorka rozprawy, Pani mgr Monika Grabia osiągnęła założone cele, a uzyskane wyniki mają nie tylko dużą wartość poznawczą, ale mogą być także wykorzystane praktycznie, w opracowywaniu nowych, lub modyfikacji już istniejących markerów statusu redoks oraz wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1, jako potencjalnych predyktorów zespołu metabolicznego.

Wykazane przeze mnie zastrzeżenia i uwagi w niczym nie umniejszają wartości ocenianej rozprawy doktorskiej, dlatego też z całym przekonaniem mam zaszczyt przedstawić Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie mgr Moniki Grabia do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Warszawa 14.08.2023

