

dr hab. Katarzyna Zabłocka-Słowińska

Wrocław, dn. 20.08.2023

ul. Katowicka 68, 45-060 Opole

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ MGR MONIKI GRABIA

p.t.: Czynniki żywieniowe oraz metody wspomagające monitorowanie glikemii jako determinanty statusu redoks młodzieży z cukrzycą typu 1

PODSTAWA FORMALNA

Niniejsza recenzja jest wykonana w odpowiedzi na pismo Dziekana Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku prof. dr hab. Wojciecha Milyka, z dnia 12.07.2023.

Opinię sporządzam na podstawie przesłanej dokumentacji w związku z wszczętym postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora mgr Monice Grabia.



OCENA MERYTORYCZNA

W skład przedstawionego do recenzji monotematycznego cyklu stanowiącego rozprawę doktorską mgr Moniki Grabia p.t. *Czynniki żywieniowe oraz metody wspomagające monitorowanie glikemii jako determinanty statusu redoks młodzieży z cukrzycą typu 1* wchodzi 4 oryginalne prace o sumarycznym współczynniku IF= 26,326; pkt 560, co wskazuje na wysoki dorobek naukowy w zakresie badanej przez mgr Monikę Grabia tematyki.

a) Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

W ostatnich latach obserwowany jest znaczący przyrost zachorowań na cukrzycę typu 1 (T1DM, ang. *type 1 diabetes mellitus*). Jednocześnie zwiększa się występowanie zaburzeń metabolicznych, w tym m.in. wzrasta prevalencja zespołu metabolicznego (MS, ang. *metabolic syndrome*) oraz pojedynczych jego składowych, m.in. otyłości wśród dzieci i młodzieży, również wśród nastolatków z T1DM. Temu niekorzystnemu trendowi sprzyjają nieprawidłowe nawyki żywieniowe kształtowane już od najmłodszych lat, a także niska aktywność fizyczna oraz prezentowanie nieprawidłowego stylu życia. Współwystępowanie MS w przebiegu T1DM znacząco pogarsza stan zdrowia chorych przyczyniając się do szybszego rozwinięcia powikłań kardiometabolicznych, w tym również powikłań naczyniowych. Do czynników inicjujących i pogłębiających te niekorzystne zmiany należy m.in. stres oksydacyjny (OS ang. *oxidative stress*), który jest wyrazem wyczerpywania mechanizmów obronnych organizmu przed ROS (ang. *reactive oxygen species*). W zapobieganiu wyżej opisanym komplikacjom w T1DM, istotną rolę odgrywa zapewnienie normoglikemii. Czynnikiem zapewniającym utrzymanie względnie prawidłowego poziomu glikemii są m.in. racjonalne zachowania żywieniowe, odpowiednia aktywność fizyczna, jak również farmakoterapia i monitorowanie glikemii u chorych z T1DM. Mnogość i wielokierunkowość związków przyczynowo – skutkowych, przebiegających na płaszczyźnie T1DM, MS, OS oraz zachowań żywieniowych i czynników monitorujących przebieg T1DM stanowi zaawansowany problem badawczy, który wymaga oceny tych zależności.

Dlatego też uważam, że podjęta przed Doktorantką tematyka badawcza sprowadzająca się do hipotezy, że czynniki żywieniowe, w tym sposób żywienia, ale także stan odżywienia oraz nowoczesne metody monitorowania glikemii wpływają na równowagę redoks u dzieci z T1DM jest ważna dla rozwoju nauki.



Sformułowane przez Doktorantkę cele (w liczbie 5) są słuszne i istotne z naukowego punktu widzenia jak również posiadają wymierne korzyści praktyczne. Szczególnie ważny z klinicznego punktu widzenia jest cel 5, w którym Doktorantka postanowiła określić wartości diagnostyczne ocenionych markerów statusu redoks oraz wyrównania metabolicznego jak również wartość predykcyjną MS dla tych parametrów, co umożliwiło wykazanie potencjalnych parametrów, które mogłyby być ujęte w kryteriach diagnostycznych MS.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka dokonała oceny sposobu odżywiania i stanu odżywiania młodzieży z T1DM w populacji polskiej, co umożliwiła zaimplementowanie pozyskanych rezultatów i wprowadzenie edukacji żywieniowej chorych dostosowanej do warunków polskich. Doktorantka takie spersonalizowane zalecenia wprowadziła wśród ochotników uczestniczących w badaniu, co z pewnością zwiększyło szansę na powodzenie procesu terapeutycznego.

b) Ocena uzyskanych rezultatów i ich znaczenie dla nauki i praktyki

Przedstawiony do recenzji monotematyczny cykl 4 prac jest ułożony w sposób przyczynowo – skutkowy. Autorka swoje badania rozpoczęła od dogłębnej analizy występowania MS u dzieci i młodzieży z T1DM, jak również problematyki diagnostyki tego zespołu, wynikającej z rozbieżnych kryteriów diagnostycznych prezentowanych w wytycznych różnych Towarzystw: *International Diabetes Federation (IDF)*, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP)*, *World Health Organization (WHO)*. Mgr Monika Grabia wykazała znaczące rozbieżności w występowaniu MS wśród chorych z T1DM w zależności od kryteriów diagnostycznych na arenie międzynarodowej (P1). Niemniej jednak odsetek dzieci i nastolatków z T1DM wykazujących cechy MS jest znaczący. Skłoniło to Doktorantkę do pogłębienia tematyki zależności między występowaniem MS a markerami zmian sercowo-naczyniowych, stanem odżywiania oraz czynnikami żywieniowymi u nastolatków z T1DM, co uczyniła w kolejnej pracy (P2). W pracy tej pojawiła się również ocena całkowitego statusu antyoksydacyjnego młodzieży z T1DM oraz porównanie tego statusu pomiędzy chorymi prezentującymi i nie prezentującymi cech MS oraz w odniesieniu do grupy kontrolnej. Autorka wykazała istotnie niższe wartości całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS, ang. *Total Antioxidant Status*) u chorych z T1DM prezentujących cechy MS w odniesieniu do grupy bez cech MS jak również



do grupy kontrolnej, ale także znamienne gorszy profil lipidowy wynikający z niższych wartości cholesterolu HDL (HDL-ch), wyższych stężeń triglicerydów (TG) u chorych z MS. Chorzy z MS charakteryzowali się ponadto istotnie wyższą wartością HbA1c (w większości > 7%), znamienne niższym szacunkowym wskaźnikiem dystrybucji glukozy (w większości < 8 mg/kg/min.), jak również wyższym obszarem tkanki tłuszczowej wisceralnej oraz częściej stosowali glukometr do kontroli glikemii w odniesieniu do chorych bez cech MS. Uzyskane w tej pracy wyniki skłoniły Doktorantkę do pogłębienia tematyki statusu redoks u młodzieży z T1DM w odniesieniu m.in. do występowania MS. Mgr Monika Grabia wykazała, że diabeetycy charakteryzowali się istotnie niższymi wartościami TAS, Cr, Zn, SOD, CAT w surowicy krwi, jak również znamienne wyższymi wartościami stosunku Cu/Zn, TOS, OSI, i MDA w surowicy krwi w stosunku do osób z grupy kontrolnej. Ponadto chorzy dostarczali wraz z dietą niższe ilości witaminy A i β -karotenu. Interesującym wynikiem jest wykazanie zależności pomiędzy wartością HbA1c oraz TAS i OSI, jak również wykazanie, że osoby monitorujące glikemię za pomocą systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM, ang. *continuous glucose monitoring*) charakteryzowały się znamienne lepszymi wartościami statusu redoks, wynikającymi z wyższych wartości TAS oraz niższych – OSI (P3). W czwartej pracy (P4) autorka pogłębiła tematykę statusu redoks u młodzieży z T1DM oceniając wpływ występowania MS na wybrane parametry pojemności antyoksydacyjnej i stresu oksydacyjnego. Autorka wykazała znaczące wyczerpywanie pojemności antyoksydacyjnej, wyrażonej parametrem TAS, jak również znaczące nasilenie stresu oksydacyjnego, na co wskazywało podwyższenie takich parametrów jak OSI, TOS i stosunek Cu/Zn.

Niezwykle cennym wnioskiem z pierwszej pracy (P1) jest wykazanie konieczności porównania różnych wytycznych oraz/lub opracowania dodatkowych, a także ujednoczenia aktualnych parametrów wchodzących w skład kryteriów diagnostycznych MS u dzieci i młodzieży. Autorka zwróciła również uwagę na problematykę z określeniem występowania nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży. Wobec powyższego Doktorantka w czwartej (P4) pracy dokonała próby wyznaczenia predyktorów MS u chorych z T1DM, które mogłyby stanowić potencjalne składowe tego zespołu. Tymi parametrami były: eGDR (AUC: 0,85; $p < 0,001$), HbA1c (AUC: 0,71; $p < 0,001$), TAS (AUC: 0,67; $p < 0,01$), TOS (AUC: 0,63; $p < 0,05$) i OSI (AUC: 0,71; $p < 0,001$). **Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wskazują na wymierny aspekt praktyczny pracy.**

Wart podkreślenia jest fakt, że mgr Monika Grabia jako jedna z pierwszych w Polsce, zajęła się tematyką współwystępowania MS w przebiegu T1DM, oraz jako pierwsza przeprowadziła



szczegółowe i wnikliwe analizy dotyczące statusu redoks oraz wpływu czynników żywieniowych jak również metod wspomagających monitorowanie glikemii i rodzaju terapii insuliną na ten status. Uzyskane w prezentowanych w cyklu pracach rezultaty są niezwykle cenne z perspektywy zapobiegania występowania powikłań kardiometabolicznych u młodzieży z T1DM pozwalają bowiem ukierunkować i zindywidualizować postępowanie prewencyjne i dotyczące monitorowania T1DM.

c) Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Praca jest napisana poprawną polszczyzną, z zachowaniem zasad stylistycznych, ortograficznych i interpunkcyjnych. Autorka nie ustrzegła się jednak drobnych błędów, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy, a które z obowiązku recenzenta przedstawiam:

Na stronie 5, linia 20 Doktorantka napisała: „*Jest to duży przedział, a co niepokojące, stanowi to znaczny odsetek*” - przedstawione zdanie wymaga przeredagowania, gdyż jest niejasne.

Podobnie, strona 5 ostatnia linijka: „*natomiast autoimmunologia leży u podstaw patogenezy T1DM, a wywoływanie oksydacyjnych modyfikacji białek i lipidów może wzmacniać odpowiedź immunologiczną prowadząc do powstania OS.*” – to zdanie również wymaga przeredagowania, gdyż jest niejasne.

Na stronie 11, trzecia od końca linijka - Doktorantka napisała: „*Stanowiło to podstawę do zgłębienia w kolejnej publikacji (P.2) tematyki zależności pomiędzy występowaniem MetS a biomarkerami sercowo-naczyniowymi, stanem odżywienia oraz czynnikami żywieniowymi.*” – w zdaniu brakuje informacji u kogo badania miały być przeprowadzone. Domyślam się, że u młodzieży z T1DM.

Na stronie 12 w 3 linijce Autorka wspomina o „zmodyfikowanych wytycznych” – niejasne jest dla mnie o jakie zmodyfikowane wytyczne w zdaniu chodzi. Z publikacji wnioskuję, że autorka zastosowała wytyczne zaprezentowane przez Weiss i wsp.

Na stronie 12 pod koniec pierwszego akapitu Autorka używa sformułowania: „*większej ilości osób*” . Poprawny zapis powinien brzmieć: „*większej liczby osób*”

Na stronie 14 pod koniec drugiego akapitu Autorka opisując wyniki napisała: AUC 0,71; p<0,001 – w tym zapisie brakuje znaku interpunkcyjnego „:” po AUC.



OCENA METODOLOGICZNA

a) Dobór literatury, umiejętność wykorzystania źródeł

Doktorantka w swojej rozprawie doktorskiej korzystała z piśmiennictwa anglojęzycznego, w większości obejmującego publikacje z ostatnich piętnastu lat (P1-P2) lub ostatnich 5 lat (P3-P4). Literatura, na którą się powoływała w opublikowanych pracach pochodziła z czasopism o wysokim współczynniku wpływu, których wiarygodność prezentowanych danych i wysoka jakość naukowa jest potwierdzona często znaczącą liczbą cytowań. Doktorantka w sposób dojrzały naukowo wykorzystywała dane z dostępnej literatury i umiejętnie przedyskutowała uzyskane w swoich badaniach wyniki. Na szczególne podkreślenie zasługuje szczegółowo przeprowadzony, zgodnie z kryteriami PRISMA przegląd systematyczny dotyczący występowania MS wśród chorych dzieci i nastolatków z T1DM, co dowodzi dojrzałości w analizowaniu dostępnych danych publikacyjnych i umiejętności syntetycznego przedstawienia zebranych informacji.

b) Poprawność formułowania problemów i hipotez (założenia badawcze)

Zaprezentowane w pracy cele prowadzonych badań pozwoliły na zweryfikowanie hipotezy, która zakładała, że czynniki żywieniowe, w tym sposób żywienia, ale także stan odżywienia oraz nowoczesne metody monitorowania glikemii wpływają na równowagę redoks u młodzieży z T1DM. W celu zweryfikowania postawionej hipotezy Doktorantka sformułowała szereg szczegółowych celów badawczych, które umożliwiły zarówno pozyskanie cennych dla rozwoju nauk medycznych i nauk o zdrowiu wyników, ale także wyników, które posiadają aspekt praktyczny dotyczący formułowania zaleceń żywieniowych dla chorych z T1DM. Ponadto uzyskane wyniki badań pozwoliły na wskazanie potencjalnych parametrów, które mogą wykazywać wysoką wartość predykcyjną w MS.

Chciałabym podzielić się dodatkową perspektywą dotyczącą założeń badawczych z Doktorantką. Uważam, że cennymi analizami mogłyby być analizy oceniające różnice w badanych przez Doktorantkę parametrach pomiędzy chorymi na T1DM, ale bez cech zespołu metabolicznego a grupą kontrolną, albo analizy ANOVA, uwzględniające porównywanie analizowanych parametrów pomiędzy trzema grupami. W Tabeli 2 zamieszczonej w publikacji 4



znajdują się wyniki analiz testu Kruskala- Wallisa, jednak zabrakło w nich porównań między Control vs MetS-. Te wyniki pozwoliłyby wykazać, czy jest i jeśli tak to jak kształtuje się różnica w badanych parametrach pomiędzy chorymi na T1DM bez cech zespołu MS a grupą kontrolną.

c) Trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętności ich zastosowania

Zastosowane przez mgr Monikę Grabia metody badawcze są poprawne i pozwoliły na uzyskanie wiarygodnych rezultatów. Ocena sposobu żywienia w ujęciu populacyjnym jest trudnym zadaniem. Polega na oszacowaniu sposobu żywienia w oparciu o kwestionariusze częstotliwości spożycia. Aby takie badanie zostało przeprowadzone poprawnie metodologicznie wymaga przede wszystkim użycia narzędzia, które zostało zwalidowane i daje wysoką odtwarzalność pozyskiwanych wyników. Zarówno w drugiej (P2) jak i trzeciej pracy (P3) włączonej do cyklu stanowiącego rozprawę doktorską, mgr Monika Grabia zastosowała zwalidowany na warunki polskie kwestionariusz KomPAN. W kontekście metodologicznym pozwala to na pozyskanie rzetelnych rezultatów dotyczących oceny sposobu żywienia, co warunkuje w konsekwencji stawianie wiarygodnych wniosków. Poza oceną sposobu żywienia na podkreślenie zasługuje mnogość zastosowanych analiz biochemicznych, w tym parametrów kardiometabolicznych, oceniających status redoks oraz szeroki panel oznaczeń zawartości pierwiastków w materiale biologicznym, do których – co ważne, zastosowano certyfikowane materiały odniesienia. Zwiększa to wiarygodność uzyskanych podczas analiz wyników. Ponadto mgr Monika Grabia dokonała oceny stanu odżywienia badanych. Różnorodność metod badawczych wykorzystanych przez mgr Monikę Grabia wskazuje na jej dużą umiejętność i swobodę w realizowaniu stawianych celów naukowych. Zastosowane analizy statystyczne, zarówno podstawowe, jak i zaawansowane, wielowymiarowe testy pozwalają na pozyskanie precyzyjnych rezultatów przeprowadzonych badań oraz na dokładną weryfikację stawianych hipotez.



WNIOSEK KOŃCOWY

Przedstawiony mi do recenzji powiązany tematycznie cykl 4 publikacji **odpowiada wymogom ustawowym i bez wątplenia stanowi podstawę do ubiegania się o stopień naukowy doktora.**

Przedstawione powyżej drobne uwagi, nie mają charakteru zarzutów merytorycznych dotyczących zaplanowanego projektu badawczego i nie obniżają mojej pozytywnej opinii na temat pracy. W recenzowanej rozprawie doktorskiej pozyskane rezultaty badań **uzupełniają dotychczasową lukę w wiedzy naukowej dotyczącej zależności pomiędzy czynnikami żywieniowymi i metodami wspomagającymi monitorowanie glikemii a statusem redoks u młodzieży z cukrzycą typu 1.** Na szczególne podkreślenie zasługuje aspekt praktyczny tych badań ujawniający nowe, potencjalne parametry do zastosowania w diagnostyce MS u pacjentów z T1DM.

Praca stanowi oryginalnie rozwiązany przez Doktorantkę problem naukowy, który został postawiony w precyzyjnie przedstawionych celach. Doktorantka wykazała się umiejętnością formułowania celów badawczych, planowania projektu badawczego i konsekwentnego realizowania wytyczonych celów, a także korzystania z piśmiennictwa naukowego, interpretowania uzyskanych rezultatów i dojrzałą, krytyczną dyskusją. Potwierdzają to opublikowane w czasopiśmie o wysokim współczynniku wpływu publikacje, w których Doktorantka jest pierwszym Autorem, jak również oświadczenia Doktorantki i pozostałych Autorów o współautorstwie, włączone do rozprawy doktorskiej.

Ponieważ liczba badań dotyczących współwystępowania MS w przebiegu T1DM u dzieci i młodzieży, szczególnie w populacji polskiej jest niewielka, a problematyka narastającego współwystępowania tych schorzeń - znacząca, **praca Doktorantki wpisuje się w nurt rozwoju badań w Dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie: nauki farmaceutyczne.**

Na koniec chciałabym również podkreślić umiejętności organizacyjne oraz wysokie kompetencje miękkie, ułatwiające realizację pracy w kooperacji, o czym świadczy imponująca liczba publikacji, w których mgr Monika Grabia była współautorką jak i udział w znaczącej liczbie grantów zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych.

Ogromne znaczenie dla społeczeństwa ma również chęć dzielenia się swoją wiedzą i popularyzowanie nauki, co potwierdza Wykaz aktywności popularyzatorskich,





WYDZIAŁ NAUK
O ZDROWIU
UNIwersytet OPOLSKI

Mam więc przyjemność i zaszczyt wnioskować do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie mgr Monice Grabia stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne oraz o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Z wyrazami szacunku

Dr hab. Katarzyna Zabłocka-Słowińska

Katarzyna Zabłocka-Słowińska

