NIDBU/RN/51/2023

UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY WE WROCŁAWIU

Wrocław: 4 lutego 2023 r.

Dr hab. n. med. Grażyna Wróbel
Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii
i Hematologii Dziecięcej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich M we Wrocławiu

INSTYTUT "POMNIK-CENTRUM ZDROWIA DZIECKA"
dnia 2023 -02- 13
Skierowane do 1541

Ocena osiągnięć naukowych **dr n. med. Marty Wysockiej-Mincewicz oraz cyklu publikacji pt.: „Analiza czynników ryzyka rozwoju zmian na dnie oka u dzieci z cukrzycą typu 1 ocenianych za pomocą optycznej koherentnej tomografii i optycznej koherentnej tomografii angiografii".**

w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne

Informacje o Kandydacie

Dr n. med. Marta Wysocka-Mincewicz ukończyła studia na wydziale lekarskim Akademii Medycznej w Warszawie w roku 1995. W roku 1999 rozpoczęła studia doktoranckie pracując początkowo jako młodszy asystent Zakładu Zdrowia Publicznego Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie, a następnie od 2004 roku jako asystent w Klinice Diabetologii Dziecięcej, Patologii Noworodka i Wad Wrodzonych PSK 3. Stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dziedzinie nauki medyczne uzyskała z wyróżnieniem w 2005 roku na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena zmian w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1". W latach 2008 – 2014 uzyskała tytuł specjalisty kolejno: w dziedzinie diabetologii, endokrynologii oraz endokrynologii i diabetologii dziecięcej. Obecnie pracuje jako starszy asystent w Klinice Endokrynologii i Diabetologii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie.

Ocena osiągnięcia naukowego jako cyklu 7 publikacji.

Na osiągniecie naukowe składa się cykl 6 prac oryginalnych i 1 pracy poglądowej opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citations Reports (JCR). We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym autorem. W

pracach składających się na osiągnięcie naukowe Kandydatka koncentruje się na aspektach dotyczących poszukiwania czynników wpływających na ryzyko rozwoju powikłań późnych w cukrzycy typu 1 u dzieci z wykorzystaniem optycznej koherentnej tomografii (OCT) i optycznej koherentnej tomografii angiografii (OCTA). Wiodącym celem prac jest zastosowanie wyżej wymienionych metod badawczych do wykrywania wczesnych zmian na dnie oka u dzieci przed rozwojem zaawansowanych zmian naczyniowych oraz identyfikacja potencjalnych czynników wysokiego ryzyka mogących predysponować do ciężkiej postaci retinopatii cukrzycowej. W przedstawionych pracach autorka przeprowadza szeroko zakrojoną analizę czynników ryzyka rozwoju zmian w siatkówce oka i naczyniówce z uwzględnieniem parametrów osobniczych, demograficznych, metabolicznych, hormonalnych i parametrów dotyczących leczenia. W części prac obejmujących reprezentatywne grupy chorych, do oceny parametrów modyfikujących autorka zbudowała modele statystyczne regresji wieloczynnikowej, co zwiększa wartość poznawczą tych prac i świadczy o wysokim poziomie naukowym Kandydatki. Uzyskane wyniki badań uzasadniają konieczność ścisłego monitorowania dzieci z cukrzycą typu 1 i wspierają ideę zastosowania nieinwazyjnej metody diagnostycznej (OCTA) do oceny krążenia siatkówkowego w ramach badań przesiewowych. Wykrycie zależności zmian na dnie oka od prowadzonego leczenia, epizodów kwasicy ketonowej, czy współistnienia chorób autoimmunologicznych, co stanowi element nowatorski prac, może umożliwić modyfikację terapii i tym samym zmniejszyć ryzyko wystąpienia retinopatii w populacji pediatrycznej.

OSIAGNIĘCIE NAUKOWE

- **Pierwsza** z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Effect of coexisting autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabets on optical coherence tomography results.* (Pediatric Diabetes 2021: 22 [2], 329-334).

  W tym opracowaniu badaniami objęto grupę 175 dzieci z cukrzycą typu 1 (D1), które podzielono pod względem obecności współistniejącego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (AT), lub braku tego schorzenia. W badaniu wykazano znamienną statystycznie korelację między stężeniem TSH i FT3 a grubością siatkówki mierzonej za pomocą OCT i OCTA. Jest to pierwsza tego typu praca u pacjentów pediatrycznych z cukrzycą typu 1. Autorka zwraca uwagę na niekorzystny wpływ współistniejącego AT na stan siatkówki w

grupie dzieci z D1, co może stanowić punkt wyjścia do dalszych badań prospektywnych celem określenia w tej grupie chorych optymalnego stężenia hormonów tyreotropowych.

Druga z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Influence of puberty on retinal microcirculation in children with type 1 diabetes without retinopathy using optical coherence tomography angiography.* (Diabet & Vasc Dis Res 2021: 18, 1-6).

W badaniu stanowiącym przedmiot publikacji Autorka przeanalizowała wpływ etapu dojrzewania na wyniki OCTA u dzieci z cukrzycą typu 1. Do tej analizy włączono 167 dzieci, które w oparciu o skalę Tannera zostały podzielone na 3 grupy: prepubertalna, pubertalną i postpubertalną. W badaniu wykazano znaczące zwiększenie grubości siatkówki u dzieci z cukrzycą typu 1 w czasie dojrzewania, co jest zgodne z wynikami prac innych autorów. Jednakże, gdy porównano grupy dzieci w okresie dojrzewania z takim samym, krótkim czasem trwania cukrzycy, wykazano znamienne statystycznie zmniejszenie gęstości naczyń siatkówki postępujące w miarę dojrzewania i to u obu płci (wcześniej zwiększone ryzyko rozwoju retinopatii opisywano u dziewcząt).

- **Trzecia** z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Gender-Specific Risk Factors for the Development of Retinal Changes in Children with Type 1 Diabetes.* (J pers Med. 2021: 11[6]: 588

  Celem tej pracy było określenie czynników ryzyka rozwoju zmian w siatkówce u 175 dzieci z cukrzycą typu 1, bez retinopatii, przy czasie trwania cukrzycy 4.59+/- 3.71 lat oraz w zależności od płci. Wykazano odmienny zestaw czynników wpływających na parametry OCT w zależności od płci. U dziewcząt dla parametrów OCT najistotniejszymi czynnikami były elementy zespołu metabolicznego (stężenie kwasu moczowego i trójglicerydów) oraz ilość dobowo wykorzystywanej insuliny, natomiast u chłopców poziom kreatyniny, ciśnienia tętniczego i poziom wolnej tyroksyny. Ważnym i wcześniej nie publikowanym wynikiem badania było wykazanie, że epizod kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu i czas stosowania ciągłego podskórnego wlewu insuliny są najbardziej istotnymi czynnikami wpływającymi na stan siatkówki i to niezależnie od płci.
- **Czwarta** z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Choroidal Thickness in Children with Type 1 Diabetes Depending on the Pubertal Status and Metabolic Parameters Analyzed by Optical Coherence Tomography.* (Sci Rep 2021: 11: 19677).

W przedstawionej pracy dokonano analizy grubości naczyniówki za pomocą OCT u dzieci z cukrzycą typu 1 w zależności od stadium dojrzewania i bez cech retinopatii. W statystycznie znamiennym modelu regresji wieloczynnikowej najistotniejszymi czynnikami, które miały wpływ na zjawisko pogrubiania naczyniówki były: poziom wolnej tyroksyny i trójjodotyroniny, całkowite stężenie hemoglobiny, stężenie kwasu moczowego, cholesterolu frakcji LDL i HDL, poziom witaminy D3 i dawka dobowa insuliny/kg masy ciała, co jak słusznie podkreśliła Autorka powinno mieć wpływ na interpretację wyników badań laboratoryjnych w tej grupie pacjentów, pod kątem ryzyka powikłań i wcześniejszej interwencji terapeutycznej.

- **Piąta** z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Associations of nerve conduction parameters and OCT angiography results in adolescents with type 1 diabetes.* (PLos One 2021: 16 [6]: e0252588).

  Celem pracy było zbadanie czy istnieją zależności między zmianami w nerwach obwodowych, a zmianami w siatkówce u nastolatków z cukrzycą typu 1, bez objawów przedmiotowych i podmiotowych retinopatii i neuropatii cukrzycowej. Stwierdzono między innymi znamienną korelację między parametrami gęstości naczyń zwojów powierzchownego i głębokiego siatkówki a parametrami elektrofizjologicznymi czynności nerwów obwodowych.

- **Szósta** z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Influence of metabolic parameters and treatment method on OCT angiography results in children with type 1 diabetes.* (Journal of Diabetes Research 2020: Article ID 4742952).

  W pracy obejmującej 175 dzieci z cukrzycą typu 1 poszukiwano związku między parametrami demograficznymi, metabolicznymi i dotyczącymi leczenia, a parametrami siatkówki i naczyniówki ocenianymi za pomocą OCTA. Nie potwierdzono korelacji między zmianami w OCTA a czasem trwania cukrzycy, płcią, wiekiem zachorowania, masą ciała i wzrostu, BMI i HbAic. Natomiast wykazano, że na parametry OCT istotny wpływ mają: występowanie kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu oraz metody ciągłego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej, co było wynikiem nieoczekiwanym i wymaga zdaniem Autorki dalszych badań.

- **Siódma** z cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, praca pt.: *Diabetic Retinopathy in Children with Type 1 Diabetes – Occurence and Screening Using Optical Coherence Tomography.* (Life 2021: 11, 590).

  Powyższa praca ma charakter pracy poglądowej i poświęcona jest problematyce retinopatii u dzieci z cukrzycą typu I. Autorka pracy omawia kryteria rozpoznawania retinopatii cukrzycowej, czynniki ryzyka jej wystąpienia oraz zasady opieki pediatrycznej z wykorzystaniem metody nieinwazyjnej koherentnej tomografii oraz koherentnej tomografii angiografii. Zwraca uwagę na znaczenie wczesnego wykrywania zmian na dnie oczu w przebiegu cukrzycy, przytacza rekomendacje międzynarodowych Towarzystw Diabetologicznych dotyczące monitorowania dzieci z cukrzycą. Analiza problemu doprowadza ją do wysunięcia wniosków o charakterze praktycznym mających na celu dalsze doskonalenie opieki nad dzieckiem z cukrzycą typu 1.

W podsumowaniu osiągnięcia naukowego stwierdzam, że ów cykl uprawnia do starania się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego. Cykl powstał jako nowatorskie dzieło dotyczące diagnostyki i monitorowania zmian w obrębie siatkówki i naczyniówki u dzieci z cukrzycą typu 1, w oparciu o nieinwazyjne, powtarzalne i wiarygodne metody badawcze. Stanowi analizę wybranych czynników mających wpływ na parametry zmian siatkówki i naczyniówki, przy czym niektóre z uzyskanych danych zostały stwierdzone po raz pierwszy w populacji pediatrycznej. Wyniki prac mogą przyczynić się do szerszego wykorzystania OCT i OCTA w praktyce klinicznej i do opracowania polskich rekomendacji dotyczących monitorowania dzieci z cukrzycą typu 1.

Dorobek naukowy Kandydatki.

Łącznie z publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego Kandydatka jest autorem lub współautorem 53 publikacji, w tym jako pierwszy autor 26 publikacji i jako autor korespondujący 7 publikacji. **Łączna wartość oddziaływania wskaźnika IF** (bez abstraktów i streszczeń zjazdowych, oraz grupy badawczej) wynosi **85,166.** W tej punktacji mieści się wartość osiągnięcia naukowego – **28,549**. Łączny współczynnik MSWiN/KBN wynosi: **2336.** Znaczenie wszystkich prac naukowych Kandydatki określa: Liczba cytowani z bazy Web of Science z dn. 18.05.2022 (bez autocytowań) – 111 oraz indeks Hirscha: 5.

Dorobek uzupełnia czynny udział Kandydatki w konferencjach krajowych oraz zagranicznych, potwierdzony autorstwem 25 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 25 krajowych, w tym na 4 zjazdach o zasięgu międzynarodowym Kandydatka wystąpiła z prezentacją ustną swojej pracy.

Habilitantka jest ponadto współautorem 7 rozdziałów w monografiach naukowych dotyczących nie tylko problematyki związanej z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, ale także dotyczących zaburzeń rozwoju somatycznego i chorób rzadkich.

Pozostałe osiągnięcia naukowo-badawcze i kierunki badań

Kandydatka swoją działalność naukową rozpoczęła już w czasie trwania studiów biorąc udział w pracach Studenckiego Koła Naukowego przy Katedrze Anatomii Patologicznej w Warszawie, a następnie przy Katedrze i Klinice Pediatrii I WL AM w Warszawie. Od początku pracy w Oddziałach Diabetologii zajmowała się zagadnieniami związanymi z wczesnym wykrywaniem powikłań cukrzycy typu 1. Owocem tych zainteresowań stała się praca doktorska (2005 r.), której tematem było wczesne wykrywanie zmian w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym a następnie praca o wykorzystaniu OCTA w dużej grupie dzieci z cukrzycą typu 1 opublikowana w 2017 roku w PLos One z IF 2.766. Seria następnych prac dotyczyła:

- Zagadnień wzrastania, dojrzewania oraz zaburzeń oddechowych w czasie snu u dzieci z zespołem Prader-Willi.
- Epidemiologii zachorowań u dzieci na cukrzycę typu 1 – Autorka wzięła udział w wielośrodkowym i prospektywnym badaniu obejmującym 2174 dzieci z 7 województw środkowej i wschodniej Polski.
- Problematyki nadwagi i zaburzeń lipidowych, diagnostyki wzrastania, osi hormonu wzrostu i roli adipocytokin u dzieci z cukrzycą typu 1.
- Zaburzeń gospodarki węglowodanowej w różnych zespołach endokrynologicznych
- Neuropatii cukrzycowej, zaburzeń przewodnictwa nerwowego w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym oraz deficytów słuchu u dzieci z cukrzyca typu 1.
- Zagadnień związanych ze współistnieniem choroby trzewnej oraz innych zaburzeń endokrynologicznych z cukrzycą typu 1.

W podsumowaniu należy podkreślić, że kierunki prowadzonych badań mają znacznie szerszy zakres wychodzący poza ramy diabetologii dziecięcej.

Członkowstwo w towarzystwach naukowych

Kandydatka jest członkiem następujących towarzystw:

- International Society Pediatric and Adolescence Diabetes
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
- Polskie Towarzystwo Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne

Członkowstwo w komitetach redakcyjnych

- Od 2021 roku Kandydatka jest członkiem zespołu edytorskiego World Journal of Diabetes jako edytor akademicki
- w latach 2000-2001 była redaktorem naczelnym czasopisma Serwis internistyczny i Nowa Pediatria

Informacja o recenzowanych pracach naukowych

Na zaproszenie redakcji Kandydatka recenzowała łącznie 34 publikacje do 21 czasopism zagranicznych i 1 czasopisma krajowego.

Uczestnictwo w projektach badawczych

Kandydatka brała udział w 17 projektach badawczych realizowanych w ramach działalności statutowej Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka, w 3 spośród nich była głównym badaczem i głównym wykonawcą. W 4/7 projektach o charakterze badania klinicznego Kandydatka pełniła funkcję głównego badacza:

- :Efficacy and safety of liraglutide in combination with metformin versus metformin monotherapy on glycaemic control in children and adolescents with type 2 diabetes;
- A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group dose-finding study of linagliptin (1 mg or 5 mg administered orally once daily) over 12 weeks in children and adolescents, from 10 to 17 years of age, with type 2 diabetes and insufficient glycaemic control despite treatment with diet and exercise alone;
- 28431754DIA3018: A Randomised, Multicenter, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Canagliflozin in Children and Adolescents (>=10 to <+18 years) with type 2 Diabetes Mellitus.;
- Diamyd-Diagnode 3 (D/P3/21/7) – Randomizowane, wieloośrodkowe, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatu Diamyd w celu zachowania

endogennej funkcji komórek beta u osób dorosłych i młodzieży z niedawno rozpoznaną cukrzycą typu 1 będących nosicielami genetycznego haplotypu HLA DR3-DQ2.

Uczestnictwo w pracach zespołów badawczych realizujących projekty finansowane w drodze konkursów krajowych

Udział jako Główny Badacz w PRIFEN – badaniu nr 2019/ABM/01/0005, „Ocena wpływu fenofibratu na funkcję komórek beta wysp trzustki u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1.

Informacja o pracy dydaktycznej

Habilitantka od czasu rozpoczęcia studiów doktoranckich w Klinice Pediatrii, Diabetologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych I WL AM w Warszawie prowadziła wykłady i ćwiczenia dla studentów III-VI roku Wydziału lekarskiego oraz lekarzy w trakcie specjalizacji z pediatrii i diabetologii. W następnych latach prowadziła wykłady na kursach z „Diabetologii Wieku Rozwojowego" a w latach 2020-2021 prowadziła wykład pt.: "Cukrzyca – postępowanie w stanach naglących" na kursie CMKP doskonalącym ze stomatologii dziecięcej. Była kierownikiem specjalizacji 2 internistów i przygotowała ich do egzaminu z diabetologii. Była i jest kierownikiem specjalizacji z pediatrii 6 lekarzy. Jest promotorem pomocniczym rozprawy doktorskiej Pani mgr Agnieszki Ochocińskiej „Znaczenie wybranych peptydów i białek biologicznie czynnych w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci: wpływ przestrzegania i nieprzestrzegania ścisłej kontroli glikemii".

Informacja o działalności popularyzacyjnej

Oprócz intensywnej działalności naukowo-badawczej i bieżącej pracy klinicznej Habilitantka prowadziła działalność popularyzującą naukę z zakresu diabetologii, w ramach cyklu wykładów dla farmaceutów, lekarzy POZ i innych specjalności. Była również tłumaczem książek w wydawnictwie Świat Książki na temat diet metabolicznych. Jest Przewodniczącą Rady Naukowej Fundacji „Słodziaki" mającej na celu wspieranie edukacji diabetologicznej dzieci i ich opiekunów. Brała udział w wielu konferencjach i wywiadach popularnonaukowych zwiększających powszechną wiedzę na temat diabetologii dziecięcej.

Podsumowanie i wniosek końcowy

Bardzo wysoko oceniam całokształt dorobku naukowego, pracę dydaktyczną oraz popularyzacyjną **dr n. med. Marty Wysockiej-Mincewicz.**

Po szczegółowym zapoznaniu się z cyklem prac wchodzących w skład osiągnięcia naukowego stwierdzam, że prace te tworzą dzieło o charakterze oryginalnym, nowatorskim i spełniającym wszelkie wymogi stawiane osiągnięciom habilitacyjnym. Przedstawione prace są na wysokim poziomie naukowym a uzyskane obserwacje mają duże znaczenie praktyczne. Kandydatka krytycznie ocenia wyniki swoich badań i wyprowadza z nich właściwe wnioski. Cykl praz jest powiązany ze sobą tematycznie, świadczy o dużej dociekliwości naukowej i bardzo dobrym warsztacie badawczym Habilitantki. Moim zdaniem osiągnięcie stanowi istotny wkład w rozwój diabetologii dziecięcej i bez wątpienia może przyczynić się do optymalizacji opieki nad dzieckiem z cukrzycą typu 1.

Stwierdzam, że dr n. med. Marta Wysocka-Mincewicz spełnia wszystkie wymogi stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego określone w art. 219 ust. 1 pkt 2 dnia 20 lipca 2018 roku. Prawo o szkolnictwie i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 ze zm.). Tym samym zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie o dopuszczenie Kandydatki do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne.

Z poważaniem

Dr hab. n. med. Grażyna Wróbel

Wrocław, 04.02.2023

Dr hab. n. med. Grażyna Wróbel
specjalista pediatrii, hematologii
i onkologii dziecięcej
53-006 Wrocław, ul. Agrestowa 26
7716379