

Rybnik 23.08.2022r.

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Michalska-Małecka
Klinika i Katedra Okulistyki
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. med. Marii Jędrzejak
Pod tytułem „Analiza mikrokrażenia i morfologii siatkówki u chorych na
cukrzycę za pomocą angiografii optycznej koherentnej tomografii”.

Promotor: Dr hab. n. med. Michał Wilczyński

Retinopatia cukrzycowa jest mikroangiopatią dotyczącą tętniczek przedwłosowatych, włośniczek oraz drobnych naczyń żylnych. Charakteryzuje ją zarówno zamknięcie, jak i zwiększona przepuszczalność drobnych naczyń. Stanowi jedno z powikłań cukrzycy zarówno insulinozależnej (typ 1) jak i insulinoniezależnej (typ 2). Według danych WHO (World Health Organisation) na świecie liczba chorych na cukrzycę obu typów wzrosła z 108 (w 1980 r.) do 442 milionów osób (w 2014 roku), stanowiąc przyczynę około 1,6 miliona zgonów rocznie. Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce liczba osób chorujących na cukrzycę sięga 3 miliony zdiagnozowanych przypadków. Częstość występowania retinopatii cukrzycowej jest większa w cukrzycy typu 1 (u około 40% chorujących), niż w przypadku cukrzycy typu 2 (u około 20% chorych). Jednym z głównych czynników ryzyka w retinopatii cukrzycowej jest czas trwania cukrzycy.



Statystycznie prawdopodobieństwo wystąpienia retinopatii w przypadku cukrzycy rozpoznanej przed 30 rokiem życia pacjenta po 10 latach od zdiagnozowania ocenia się na 50%, po 30 latach zagrożenie wzrasta do 90%. Jedynie w 5% przypadków chorych na cukrzycę insulinoniezależną wykrywa się zmiany nieproliferacyjne już podczas pierwszego badania. Ważnym czynnikiem hamującym rozwój retinopatii jest uregulowanie poziomu glukozy we krwi, wyrównanie ciśnienia tętniczego oraz towarzyszących zaburzeń ogólnoustrojowych.

Klinicznie rozróżnia się trzy główne typy retinopatii cukrzycowej: nieproliferacyjna, przedproliferacyjna oraz proliferacyjna.

Retinopatia nieproliferacyjna:

Charakterystyczną jej cechą jest obecność w dnie oka mikrotętniaków (mikroaneuryzmatów), punktowatych lub płomykowatych wybroczyn śródsiatkówkowych oraz wysięków twardych. Ze względu na swe wczesne występowanie, są głównym czynnikiem prognostycznym, pozwalając zatrzymać progresję. Zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych powoduje przeciekanie surowicy krwi i rozpuszczonych w niej substancji lipidowych oraz protein do siatkówki. Prowadzi to do jej obrzęku i pojawienia się białozółtych wysięków o wyraźnych granicach (wysięki twarde). Retinopatia nieproliferacyjna bez klinicznie znamienego obrzęku płamki nie wymaga interwencji, jednak ze względu na możliwość progresji choroby niezbędne są regularne kontrole okulistyczne.

Retinopatia przedproliferacyjna:

Stan siatkówki w którym pojawiają się znamienne klinicznie zaburzenia w budowie siatkówki. W przypadku tego schorzenia wszystkie zmiany kliniczne mają swoje źródło w niedokrwieniu siatkówki. W tym stadium choroby poza opisanymi wcześniej objawami występują:

- zmiany naczyniowe – nieprawidłowości naczyń żylnych obejmujące zaburzenia światła naczyń, ich kręty przebieg oraz miejscowe przewężenia przybierające „paciorkowaty” wygląd.
- ciemne plamkowate krwotoczki – stanowią krwotoczne zawały siatkówki. Wysięki miękkie przypominają „kłębki waty” w dnie oka. Są one skutkiem zahamowania transportu tzw. Aksoplazmy



w obrębie włókien nerwowych siatkówki. Wysięki miękkie pojawiają się w miejscach zawału siatkówki spowodowanego zamknięciem tętniczek i niedokrwieniem.

- Śródsiatkowe nieprawidłowości naczyniowe (intraretinal microvascular abnormalities - IRMA) – najczęściej obejmuje obszary z ubytkiem naczyń włosowatych oraz ich zamknięcie. Klinicznie IRMA może przypominać obszary płaskiej ogniskowej neowaskularyzacji siatkówki. Zwykle występują one na granicy między obszarami prawidłowej i niedokrwionej siatkówki.
- zmatowienia włókien nerwowych – spowodowane przez zastój aksoplazmy w obrębie aksonów, będących skutkiem zamknięcia naczyń włosowatych w warstwie włókien nerwowych siatkówki.

Retinopatia proliferacyjna:

Najważniejszym zjawiskiem spowodowanym przez niedokrwienie siatkówki jest proliferacja czyli tworzenie się we wnętrzu gałki ocznej nowych, nieprawidłowych naczyń krwionośnych – nazywane neowaskularyzacją. Naczynia te mogą pojawić się na tarczy nerwu wzrokowego lub w innych obszarach siatkówki. Ściany nowo powstałych naczyń są kruche, mają zwiększoną przepuszczalność dla surowicy krwi i łatwo ulegają pęknięciu, co prowadzi do powstania przedsiatkówkowych wylewów krwi i krwotoków do ciała szklanego.

Retinopatia proliferacyjna dotyczy około 5-10% osób chorych na cukrzycę. Największą grupę ryzyka stanowią chorzy z cukrzycą typu 1 w przypadku których po 30 latach choroby szanse wystąpienia szacuje się na 60%. Zmiany kliniczne wywołane retinopatią proliferacyjną:

- neowaskularyzacja naczyń – główny objaw retinopatii proliferacyjnej.
W procesie mogą pojawić się nowe naczynia w obszarze tarczy nerwu wzrokowego (NVD – new vessels at disc) oraz wzdłuż skroniowych arkad naczyniowych (NVE- new vessels elsewhere).
- krwotoki – które są zlokalizowane w ciele szklanym lub w przestrzeni pomiędzy ciałem szklanym a siatkówką.



Równocześnie z trwającą retinopatią, może wystąpić cukrzycowy obrzęk płamki. Obecnie jako terapię pierwszego rzutu stosuje się leki anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego; z ang. Vascular Endothelial Growth Factor), których skuteczność została potwierdzona przez liczne badania kliniczne. Działanie leku potwierdzone jest zarówno w monoterapii, jak i terapii łączonej z fotokoagulacją laserową, zapobiegając znacznemu spadkowi ostrości wzroku pacjentów.

Angio OCT (OCTA - optical coherence tomography angiography) to rozszerzenie metody OCT, pozwalające na ocenę naczyń zarówno w splocie powierzchniowym jak i głębokich. Ocena możliwa jest zarówno w przekroju pionowym jak i poziomym, dochodząc do poziomu kapilar.

Metoda ta jest nieinwazyjna, jest zatem możliwa do wykorzystania w diagnozie każdego pacjenta. Jej trójwymiarowy aspekt pozwala na oddzielną wizualizację siatkówkowych splotów naczyniowych oraz warstwy naczyniówki poprzez użycie projekcji „en face” poszczególnych warstw. OCTA stanowi narzędzie do obrazowania i pomiaru spadku liczby kapilar lub nieprawidłowych naczyń w chorobach siatkówki, jak również w diagnostyce jaskry.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska ma typowy układ pracy doktorskiej. Zawiera 105 stron maszynopisu, tworzących 11 rozdziałów. W pracy zostało zamieszczonych 16 rycin oraz 3 tabele.

Pracę otwiera spis treści. Pierwszy rozdział stanowi wstęp, będący spójnym wprowadzeniem do tematu, poparty informacjami z literatury. W poniższej części doktorant definiuje cukrzycę oraz przedstawia jej klasyfikację wraz z objaśnieniem wybranych powikłań, omawia epidemiologię, przyczynę powstania schorzenia oraz przedstawia podział mikroangiopatii oraz metody ich leczenia.

W drugim rozdziale manuskryptu autorka sformułowała założenia oraz cele jej pracy. Celem badań było ukazanie możliwości zastosowania OCTA u pacjentów chorych na cukrzycę oraz ocena porównawcza wyników badań osób chorujących na cukrzycę i zdrowych pacjentów. Ocenie porównawczej zostały poddane następujące parametry:

- średnia powierzchnia, długość oraz gęstość naczyń krwionośnych w powierzchniowych i głębokich warstwach siatkówki centralnej



- ocena morfologii unaczynienia płamki pod kątem obecności zmian (p.. pętle naczyniowe, mikrotętniaki, strefy niedokrwienia, IRMA)
- pomiar grubości warstw centralnych siatkówki w dołku oraz strefie okołodołkowej
- pomiar grubości naczyńki w warstwach siatkówki centralnej
- powierzchnia dołączkowa strefy beznaczyniowej (FAZ)

Trzeci rozdział doktoratu stanowi przedstawienie grup badanych oraz metodyki pracy. Autorka opisuje metody badań, kryteria włączenia i wyłączenia zarówno dla osób chorujących na cukrzycę jak i członków grupy kontrolnej, a także przedstawia przykładowe skany. Dla realizacji celów, doktorantka poddała badaniu 84 osoby podzielone na dwie grupy:

- badaną – 90 oczu (46 prawych oraz 44 lewych) u 49 pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 (21 kobiet oraz 28 mężczyzn) o średniej wieku 66 lat (od 31 do 103 roku życia).
- kontrolną – 70 oczu (35 prawych i 35 lewych) u 35 zdrowych ochotników (32 kobiety oraz 3 mężczyzn) o średniej wieku 52 lat (od 35 do 70 roku życia).

Grubość płamki i naczyńki zmierzono w 65 oczach u 33 pacjentów (14 kobiet i 19 mężczyzn) z cukrzycą typu 2. Grupa kontrolna obejmowała 64 oczu u 32 zdrowych ochotników (29 kobiet oraz 3 mężczyzn).

Autorka wskazuje, iż wszystkie protokoły badań sporządzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz podkreśla, że badanie zostało zatwierdzone przez Komitet Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr RNN/330/17/KE).

W czwartym rozdziale rozprawy, doktorantka prezentuje wyniki badań. Przedstawia szczegółową ocenę porównawczą parametrów sformułowanych w drugim rozdziale. Tekst został uzupełniony o ryciny zawierające skany wyników oraz tabele podsumowujące realizację celów badawczych.

Rozdział piąty stanowi dyskusję porównującą uzyskane wyniki z publikacjami innych autorów na wskazany temat. Doktorantka popiera postawione wcześniej tezy przytaczając publikacje naukowe.

Kolejny rozdział stanowi zbiór sześciu wniosków wysuniętych przez doktorantkę, które podsumowują analizę naukową powyższej pracy doktorskiej:

- badanie OCTA umożliwia nieinwazyjne monitorowanie stanu mikrokążenia siatkówki, co może być stosowane do nieinwazyjnej oraz bezpiecznej oceny grubości i objętości siatkówki oraz naczyńki.
- u osób chorych całkowita gęstość, powierzchnia oraz długość naczyń krwionośnych w powierzchniowych i głębokich warstwach płamki są istotnie mniejsze niż u osób zdrowych
- częstsze występowanie u osób chorych nieprawidłowości morfologii naczyń
- u pacjentów bez klinicznie widocznych cech retinopatii cukrzycowej grubość naczyńki w dołku oraz okolicy okołodołkowej jest znacząco niższa niż u osób zdrowych
- brak znaczących różnic zarówno w średniej grubości siatkówki w dołku oraz okolicy okołodołkowej, jak i w średniej objętości siatkówki w dołku oraz okolicy okołodołkowej u chorych na cukrzycę i u osób zdrowych
- średnia powierzchnia strefy FAZ w powierzchniowych warstwach płamki u osób chorych nie różni się istotnie od średniej powierzchni u osób zdrowych.
- średnia powierzchnia strefy FAZ w głębokich warstwach płamki jest większa w grupie chorych na cukrzycę niż u osób zdrowych

Szósty rozdział stanowi zakończenie części badawczej rozprawy doktorskiej. Uważam, że oddana mi do recenzji praca zawiera dużą wartość poznawczą, a wnioski które zawiera są nowatorskie i mogą znaleźć swoje zastosowanie w praktyce klinicznej oraz wnoszą do omawianych zagadnień nowe dane.

W siódmym rozdziale pracy doktorantka przytacza spis piśmiennictwa. Wyszczególnionych w nim zostaje 161 pozycji, w większości będących zagranicznymi artykułami z czasopism naukowych. Łącznie 86 tekstów naukowych jest z ostatnich 10 lat, będące w większości anglojęzycznymi publikacjami. Poszczególne pozycje są prawidłowo przytaczane w tekście pracy.



Rozdział ósmy poświęcony został indeksowi skrótów, które były używane na przestrzeni zasadniczej części rozprawy. Autorka rozwija każdy ze skrótów podając ich pełną nazwę.

W dziewiątym rozdziale pracy zostały przedstawione tabele oraz ryciny, którymi posługiwała się doktorantka w ramach graficznego przedstawienia wyników swojej pracy. Każda rycina i tabela została oznaczona kolejnym numerem porządkowym, a także opisana.

Rozdział dziesiąty oraz jedenasty to streszczenie części zasadniczej pracy doktorskiej, kolejno w języku polskim i angielskim. Autorka umieściła w nich najistotniejsze zagadnienia, cele pracy oraz wyniki, podsumowując całą rozprawę, co ułatwia zapoznanie się z treścią.


Rozprawa doktorska lek. med. Marii Jędrzejak jest samodzielnym i nowatorskim dorobkiem naukowym. Przebieg badań oraz metodyka zostały poprawnie i rzetelnie opisane, a cele i wyniki prawidłowo przedstawione. Doktorantka wykazała się dociekliwością badawczą, jak i stosownym podejściem do przedstawienia analizowanego tematu badawczego oraz sporządzeniu spójnego maszynopisu przedstawiającego przebieg oraz wyniki prac.

Na podstawie oceny całości pracy, stwierdzam iż doktorantka wykazała się umiejętnością wyboru tematu. Posłużyła się właściwą metodyką pracy, a przeprowadzone przez nią badania były rzetelne i rzeczowe. Przedstawione przez autorkę wnioski są poprawnie sformułowane oraz zgodne z wynikami badań. Badania zostały przeprowadzone i opisane zgodnie z założeniami pracy. Wyniki badań zawarte w rozprawie stanowią potwierdzenie, iż badanie OCTA umożliwia nieinwazyjne monitorowanie stanu mikrokążenia siatkówki, co wpływa na precyzyjne i skuteczniejsze podejmowanie decyzji terapeutycznych. Badanie przeprowadzone przez doktorantkę potwierdza również kilka istotnych zaobserwowanych faktów, przedstawionych we wnioskach zawartych w rozdziale szóstym, dotyczących parametrów poszczególnych warstw płamki i naczyniówki oraz zależności między nimi u osób cierpiących na retinopatię cukrzycową.



W związku z powyższym uważam, że niniejsza rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 179 ust. 2 i 3 przepisów ustawy z dnia 3 lipca 2018r. wprowadzające ustawę „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2018r., poz. 1669).

Ponieważ niniejsza praca spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim, z pełnym przekonaniem o jej wysokiej wartości naukowej i praktycznej mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie lek. med. Marii Jędrzejak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Michalska-Matecka

specjalista chorób oczu
nr 9955542

Prof. dr hab. n. med. Katarzyna Michalska-Matecka