



Tel. (+48 85) 831 86 56

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. **BOŻENA SOBKOWICZ**

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Eweliny Kowalczyk pt. "Ocena obecności powikłań sercowo-naczyniowych w grupie młodych dorosłych z cukrzycą typu w zależności od profilu dobowego ciśnienia tętniczego i czasu trwania cukrzycy".

Wg danych Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej, na cukrzycę choruje na świecie ponad 400 milionów osób z czego jedna czwarta z nich (około 27%) przypadała na Europę. Chorzy na DMt1 stanowią około 5-10%.

Podstawową manifestacją cukrzycy, wspólną dla obu typów, jest przewlekła hiperglikemia, przy czym w przypadku typu 1 (DMt1) wynika ona z bezwzględnego niedoboru insuliny spowodowanego uszkodzeniem przez procesy immunologiczne komórek beta wysp trzustkowych. W cukrzycy typu 2 (DMt2) przeważa mechanizm insulinooporności.

Obecna w cukrzycy hiperglikemia poprzez złożone i wieloczynnikowe patomechanizmy nieuchronnie prowadzi do uszkodzenia śródbłonka naczyniowego, sztywności tętnic i miażdżycy. Na wczesnym etapie powikłań obserwuje się pogorszenie funkcji wazodylatacyjnej, a odległe skutki to zaburzenia mikrokrążenia, co klinicznie manifestuje się jako: retinopatia, nefropatia czy neuropatia cukrzycowa. Warto zauważyć, że powikłania u pacjentów, chorujących na cukrzycę postępują stopniowo. Zanim wystąpi pełna manifestacja kliniczna powikłań, rozwijają się zmiany subkliniczne uchwytnie tylko w specjalistycznych badaniach. W przypadku mięśnia sercowego z czasem dochodzi do zaburzeń funkcji rozkurczowej i skurczowej i (przerost, włóknienie, ekspresja genów białek kurczliwych, zwiększona podatność na niedokrwienie), zaburzeń funkcji śródbłonka naczyniowego, rozwoju miażdżycy, pobudzenia układu współczulnego i układu RAA. Sprawia to, że chorzy na DMt1 mają od kilku do kilkudziesięciu razy większe ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia, one też pozostają najczęstszą przyczyną zgonów w tej grupie osób. Stwierdzenie cukrzycy typu 1 wiąże się ze skróceniem o kilkanaście lat długości życia tak mężczyzn jak i kobiet.

Należy odnotować, iż zdecydowana większość publikacji dotyczących powikłań sercowo-naczyniowych (s-n) w cukrzycy opiera się na obserwacjach DMt2. Brakuje kompleksowych badań oceniających funkcję układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z DMt1 przed manifestacją kliniczną powikłań. Nieliczne są prace porównujące ryzyko s-n u pacjentów z DMt1 i DMt2, a ich wyniki bywają rozbieżne. Rozbieżności te, mogą mieć różne podłoże, stąd przeniesienie wniosków uzyskanych w populacji DMt2 na pacjentów chorujących na DMt1 nie jest w pełni uzasadnione. Potwierdza to potrzebę osobnych analiz w poszczególnych typach DM.

W świetle przedstawionych faktów podjęcie przez lek. med. Ewelinę Kowalczyk oceny powikłań sercowo-naczyniowych w grupie młodych dorosłych z cukrzycą typu 1 w zależności od profilu dobowego ciśnienia tętniczego i czasu trwania cukrzycy uważam za interesujące i celowe. Autorka wykorzystwała nowoczesne nieinwazyjne metody badawcze pozwalające ocenić różne funkcje układu sercowo-naczyniowego. Praca ma w związku z tym wartość poznawczą jak i aspekty praktyczne.

Założenia i cele pracy przedstawione zostały jasno. Kryteria włączenia i wyłączenia do grupy badanej są proste i jednoznaczne. Protokół badania oraz metodyka wykonanych poszczególnych testów opisane zostały precyzyjnie i wyczerpująco.

Cel pracy stanowiło zidentyfikowanie wczesnych subklinicznych powikłań w zakresie układu sercowo-naczyniowego u chorych z cukrzycą typu 1. Badania objęły szczególną grupę młodych dorosłych do 30 roku życia. W ramach kompleksowej, nieinwazyjnej diagnostyki układu s-n doktorantka wykonała: 24 godzinny pomiar ciśnienia tętniczego krwi (ABPM), badanie echokardiograficzne serca i USG tętnic szyjnych z pomiarem grubości kompleksu-intima-media(IMT) oraz obecności blaszek miażdżycowych. Oceniła funkcję śródbłonna naczyniowego poprzez pomiar prędkości aortalnej fali tętna (PWV), określenie wskaźnika kostka-ramię (ABI) oraz wazodylatację tętnicy ramiennej zależną od przepływu (FMD). Dodatkowo analizą objęła aktualne wyniki badań laboratoryjnych: hemoglobinę glikowaną (HbA1c), lipidogram, białkomocz.

Za wartościowy i nowatorski element pracy uważam pomiary globalnego odkształcenia podłużnego metodą śledzenia markerów akustycznych (GLS) w badaniu echokardiograficznym. Analiza odkształcenia (*strain*) i tempa odkształcenia (*strain rate*) umożliwia wykrycie nieprawidłowości jeszcze przed manifestacją kliniczną objawów. Dodatkowo, zastosowane nowe oprogramowanie pozwoliło na

precyzyjną wielowarstwową analizę odkształcenia tj. osobno dla warstwy podwierszowej, środkowej oraz podnawierzowej miokardium, uwzględniając anatomię mięśnia serca.

Szczegółowy cel badań lek. E Kowalczyk stanowiło:

- określenie wpływu dobowego profilu ciśnienia tętniczego krwi („dipper” oraz „non-dipper”) na obecność zmian narządowych w układzie s-n
- określenie wpływu czasu trwania DMt1 (≤ 10 lat i > 10 lat) na obecność zmian narządowych
- ocenę wpływu stopnia kontroli glikemii opartej o pomiary HbA1c na obecność zmian w układzie krążenia
- analiza różnic w badaniach nieinwazyjnych (GLS, PWV, ABI, IMT, FMD) pomiędzy pacjentami z obecnymi powikłaniami narządowymi DM (tj. białkomocz i/lub zmiany na dnie oka i/lub obecność blaszek miażdżycowych w badaniu USG tętnic szyjnych) a pozostałą grupą młodych dorosłych chorujących na DMt1 bez wyżej wymienionych powikłań.

Realizując wyznaczone cele, doktorantka objęła badaniem jednorodną grupę 56 pacjentów chorujących na DMt1 i leczonych insuliną, pozostających pod opieką Poradni Diabetologicznej, w tym 29 kobiet (52%) oraz 27 mężczyzn (48%). Proporcjonalny rozkład płci (52% stanowiły kobiety, 48% mężczyźni) sprawił iż wnioski mogą odpowiadać całej populacji chorych na DMt1. Wiek pacjentów mieścił się w zakresie od 18 lat do 28 lat, średnia wieku wynosiła $22,1 \pm 2,2$ lat. Średni czas trwania DMt1 wnosił $12,7 \pm 4,3$ lat. Pacjenci spełniali następujące kryteria włączenia : DMt1 rozpoznana w dzieciństwie, wiek < 28 lat świadomie wyrażoną zgodę na udział w badaniu i diagnostykę.

Wielkość grupy została oszacowana na podstawie danych literaturowych grup pacjentów zdrowych, z nadciśnieniem tętniczym i/lub cukrzycą.

W badanej grupie nie było osób z wywiadem zawału mięśnia sercowego, przebytą angioplastyką tętnic wieńcowych, rozpoznaną chorobą wieńcową ani przebyłym udarem mózgu.

Pacjenci objęci obserwacją prócz badania podmiotowego i przedmiotowego poddani zostali omówionej przeze mnie wcześniej kompleksowej diagnostyce kardiologicznej. Zastosowane metody badawcze zostały przez doktorantkę precyzyjnie opisane w rozdziale poświęconym metodologii badań diagnostycznych. Uważam, że całość została poprawnie zaplanowana i zrealizowana. Stosowana metodyka jest w pełni nowoczesna i nie budzi zastrzeżeń. Zwraca uwagę szeroki

profil wykonanych nieinwazyjnych badań, wykorzystanie nowych technik obrazowania oraz udoskonalenie techniczne metod o ugruntowanej pozycji. Takie kompleksowe podejście umożliwiło wszechstronną, obiektywną ocenę zmian w układzie s-n. Analizę statystyczną przeprowadzono z zastosowaniem nowoczesnych, adekwatnych metod.

Oceniając uzyskane przez doktorantkę wyniki, za podstawowe uważam wykazanie braku różnic w badaniach nieinwazyjnych serca i tętnic (GLS, PWV, ABI, IMT, FMD) między osobami z cukrzycą typu 1 o różnym profilu dobowym ciśnienia tętniczego. Podobny brak różnic charakteryzował podgrupy poniżej i powyżej mediany (7,5%) aktualnej wartości HbA1c. To cenne choć negatywne stwierdzenia. Ich znaczenie dodatkowo podnosi fakt braku w piśmiennictwie doniesień porównujących zmiany subkliniczne w tej grupie wiekowej w zależności od dobowego profilu ciśnienia tętniczego.

Istotność statystyczną osiągnęły natomiast różnice między grupami chorych ze względu na czas trwania cukrzycy. Ważne jest stwierdzenie znamiennych różnic w odkształceniu podłużnym lewej komory (*strain*), między chorymi o czasie trwania cukrzycy 10 lat i krócej oraz ponad. Należy podkreślić, że mieli oni prawidłową frakcję wyrzutową w badaniu echokardiograficznym. Pacjenci z dłuższą trwającą cukrzycą mieli znamienne mniejszą wartość bezwzględną GLS. Wartość ta liniowo korelowała, malejąc z czasem trwania cukrzycy. Większa też była wartość prędkości aortalnej fali tętna PWV.

Dodatkowy, cenny element w badaniach doktorantki stanowiła wielowarstwowa, (osobna dla poszczególnych warstw myocardium), analiza odkształcania podłużnego. Było to możliwe dzięki zastosowaniu aktualnego oprogramowania. Analiza taka jest w pełni uzasadniona ponieważ odwołuje się do anatomii mięśnia sercowego, zbudowanego z trzech warstw włókien. W warunkach fizjologicznych, u osób zdrowych, bezwzględna wartość GLS zmniejsza się od warstwy wewnętrznej w kierunku zewnętrznej, co potwierdzają wyniki rezonansu magnetycznego. Doktorantka wykazała, że w analizie warstwowej różnica dotyczyła głównie warstw podnasilniczych i środkowych lewej komory. Jest to jej oryginalne stwierdzenie, będące jedynym tego typu u osób z DMt1.

Analiza *post-hoc* przyniosła jeszcze jedną ciekawą obserwację charakteryzującą globalne odkształcenie podłużne. Okazało się, iż w podgrupie z cukrzycą trwającą 10 lat lub krócej, różnice w wartości GLS między chorymi z profilem „dipper” oraz profilem „non-dipper” osiągnęły istotność statystyczną.

Wniosek ten nie wynikał wprost z wcześniejszych wyliczeń. GLS różniło się istotnie między pacjentami z cukrzycą trwającą dłużej i krócej. Natomiast średnia wartość GLS w całej 56-osobowej grupie badanej podzielonej ze względu na profil dobowy ciśnienia nie różniła się istotnie statystycznie. Dane te sugerują, że u pacjentów o krótszym czasie trwania DMt1 profil „non-dipper” niekorzystnie wpływa na funkcję lewej komory ocenianą w GLS. Jest to spójne z wcześniejszymi publikacjami, gdzie u osób zdrowych profil „non-dipper” wiązał się z gorszą funkcją LV. Różnica „dipper” vs „non-dipper” nie występowała w grupie chorych z cukrzycą trwającą dłużej niż 10 lat.

Kolejne, ważne moim zdaniem, było stwierdzenie u pacjentów z powikłaniami narządowymi cukrzycy DMt1 istotnie gorszej funkcji śródbłonna naczyniowego ocenianej jako zależną od przepływu wazodylatację tętnicy ramiennej (FMD). Należy podkreślić, że ze wszystkich przebadanych metod FDM okazał się najlepszym sposobem identyfikacji takich osób. W piśmiennictwie u chorych z DMt1 brakuje badań w tym zakresie. Ponadto w grupie z powikłaniami zaznaczył się trend w kierunku nieprawidłowych wartości prędkości aortalnej fali tętna PWV i wartości ITM.

Ze wspomnianej powyżej *post-hoc* analizy wynikało ponadto, że u pacjentów z profilem dobowym ciśnienia „non-dipper” i cukrzycą trwającą ponad 10 lat wyższa jest średnia grubość kompleksu IMT w porównaniu z chorymi z profilem dobowym „non-dipper” i czasem trwania cukrzycy poniżej 10 lat.

Uzyskane wyniki skłaniają do konkluzji, że w grupie młodych pacjentów z DMt1 obecność typowych powikłań narządowych i czas trwania cukrzycy determinują nieprawidłowe wskaźniki funkcji tętnic i serca, a charakter profilu ciśnienia tętniczego może mieć wpływ modyfikujący. Stwierdzenia te uważam to za wartościowe obserwacje kliniczne.

Układ pracy doktorskiej liczącej 111 stron druku komputerowego jest typowy. Składa się ona z 6 rozdziałów, wykazu skrótów i symboli, polskiego i angielskiego streszczenia, spisu tabel i rycin oraz piśmiennictwa. W liczącym 17 stron wstępie doktorantka przedstawia epidemiologię cukrzycy, omawia zmiany w układzie krążenia w przebiegu cukrzycy typu 1, ich podłoże patofizjologiczne oraz manifestację kliniczną. Wyczerpująco opisuje zastosowane przez siebie poszczególne metody nieinwazyjnej diagnostyki układu sercowo-naczyniowego z uwzględnieniem chorych z DMt1. Przedstawia i uzasadnia cel podjętych badań. Starannie opracowane wyniki badań zilustrowane zostały w postaci 14 rycin i 15 tabel. Piśmiennictwo zawiera 98 aktualnych, prawidłowo dobranych i wykorzystanych pozycji.

Mocną stroną rozprawy jest, moim zdaniem, rzeczowa, przeprowadzona na odpowiednim poziomie dyskusja, w której autorka analizuje uzyskane wyniki i konfrontuje je z danymi z piśmiennictwa. Wykazuje przy tym niezbędny w pracy naukowej krytycyzm. Odpowiada w dyskusji na postawione w celach pracy pytania. Na koniec wymienia ograniczenia przeprowadzonego badania; jego jednośrodkowy, obserwacyjny charakter, niezbyt liczną, młodą wiekowo grupę charakteryzującą się brakiem powikłań sercowo-naczyniowych. W tych warunkach szczególnie cenna byłaby dalsza obserwacja z kontrolnym *follow-up*, której mi osobiście brakuje. Autorka pisze ponadto, że kontrola wyrównania metabolicznego cukrzycy oparta na wartościach hemoglobiny glikowanej pozostaje nadal złotym standardem. Jednocześnie wskazuje na poszukiwanie lepszych metod oceny. Aktualnie na znaczeniu zyskują systemy ciągłego monitorowania glikemii. W przyszłości mogą one zastąpić pomiary HbA1c w ocenie wyrównania metabolicznego i przewidywania powikłań. Ograniczenia pracy wynikają także z poszczególnych, zastosowanych metod pomiaru w których cenne uzupełnienie stanowić może rezonans magnetyczny. Wstęp i dyskusja świadczą o znajomości przez doktorantkę najnowszej wiedzy zarówno teoretycznej jak i klinicznej odnośnie cukrzycy. Zwraca też uwagę solidny, oparty na gruntownych podstawach klinicznych warsztat pracy, co jest z pewnością zasługą doktorantki, ale wynika też z wysokiej rangi ośrodka w którym pracę wykonano.

Z przeprowadzonych badań doktorantka wyciąga sześć ważnych dla praktyki klinicznej wniosków. W pracy zostały one umieszczone dość nietypowo, bo przed dyskusją.

Jako podstawowe uważam stwierdzenie braku różnic w wynikach kompleksowych badań nieinwazyjnych układu sercowo-naczyniowego między osobami z cukrzycą typu 1 i różnym profilem dobowym ciśnienia tętniczego oraz stopniu kontroli glikemii określonego wartościami hemoglobiny glikowanej (HbA1c).

Wartościowe wnioski wynikają z wykorzystania panelu możliwych do wielokrotnego powtarzania nieinwazyjnych badań układu sercowo-naczyniowego, a szczególnie pomiarów odkształcenia podłużnego oraz wielowarstwowej analizy odkształcenia w badaniu echokardiograficznym. Analiza odkształcenia i tempa odkształcenia pozwoliła na wykrycie nieprawidłowości w układzie s-n we wczesnym okresie, jeszcze przed manifestacją kliniczną zmian. W przypadku DMt1 szczegółowe określenie zmian subklinicznych w układzie krążenia w oparciu o mało

obciążające badania nieinwazyjne stanowi unikalne źródło danych dla tej jednostki chorobowej.

W podsumowaniu uważam, że doktorantka w pełni wywiązała się ze swojego zadania prezentując wyniki kompleksowych nieinwazyjnych badań układu sercowego u młodych chorych z DMt1. Wykazała przy tym umiejętność właściwego podejścia i analizy problemu klinicznego oraz samodzielnego jego rozwiązania, a także niezbędną dojrzałość i krytycyzm naukowy.

Rozprawę doktorską przeczytałem z zainteresowaniem. Jej myślą przewodnią jest próba oceny powikłań s-n w grupie młodych dorosłych z cukrzycą typu 1. W badaniach wykorzystany został zestaw nieinwazyjnych metod badawczych, przy czym autorka skoncentrowała się na roli profilu dobowego ciśnienia tętniczego krwi i czasu trwania cukrzycy.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca lek. med. Eweliny Kowalczyk dowodzi umiejętności samodzielnego rozwiązania problemu naukowego i spełnia warunki stawiane rozprawom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Upoważnia mnie to do przedstawienia Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosku o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr med. Włodzimierz Musiał
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
w Białymstoku
Klinika Kardiologii

