





**Oddział Pediatrii**

**Klinika Pediatrii**

Instytut Nauk Medycznych

 Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole

 tel. +48 77 4520784

 [pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

Opole, 04.08.2023

dr hab. n. med. Agata Chobot

Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych

Uniwersytet Opolski

## OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lekarz: **Klaudyny Noiszewskiej**

zatytułowanej: „**Nieinwazyjny pomiar parametrów ciśnienia centralnego oraz wskaźników sztywności naczyniowej w ocenie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 lub otyłością lub nadciśnieniem tętniczym**”

Związek zaburzeń metabolicznych ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym oraz wzrastająca częstość występowania tych zaburzeń metabolicznych, w tym cukrzycy i otyłości, w populacji pediatrycznej wskazują na potrzebę wprowadzania wczesnych interwencji. Ich celem jest zapobieganie lub opóźnianie rozwojowi powikłań narządowych, co ma szczególne znaczenie w przypadku długiego oczekiwanego dalszego trwania życia a także – z punktu widzenia socjo-ekonomicznego - wchodzenia w wiek produkcyjny.

Stosowany powszechnie w praktyce lekarskiej pomiar ciśnienia obwodowego nie zawsze w sposób precyzyjny odzwierciedla ciśnienie w aorcie i jej głównych odgałęzieniach, które to dokładniej obrazuje stan naczyń krwionośnych. Dzięki rozwojowi technologii możliwe staje się wykonywanie nieinwazyjnych pomiarów ciśnienia centralnego oraz analizowanie parametrów sztywności naczyniowej.



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska poświęcona jest obserwacji parametrów ciśnienia centralnego zmierzonego metoda nieinwazyjną oraz ocenie wskaźników sztywności naczyniowej u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 lub otyłością lub nadciśnieniem tętniczym.

Porusza interesujący naukowo, i co ważne także klinicznie, problem dotyczący jak najwcześniejszej diagnostyki zmian zachodzących w układzie krążenia, stanowiących powikłanie chorób metabolicznych takich jak cukrzyca typu 1 lub otyłość, co pozwoliłoby na odpowiednio wczesne zastosowanie interwencji opóźniających dalszy rozwój tych zmian i zapobieganie powstawaniu powikłań narządowych.

Rozprawa doktorska zbudowana jest w układzie typowym, zgodnym z wymaganiami stawianym takiej pracy. Obejmuje wraz ze streszczeniami w języku polskim i angielskim, 15 tabelami, pięcioma wykresami, i czterema rycinami 77 stron wydruku komputerowego. Układ pracy jest prawidłowy.

W obszernym wstępie Doktorantka szeroko opisała cukrzycę typu 1, otyłość oraz nadciśnienie tętnicze w populacji pediatrycznej, z uwzględnieniem zmian w układzie sercowo-naczyniowym, a także fizjologię i charakterystykę fali tętna oraz ciśnienia centralnego.

Rozdział ten dość wyczerpująco przedstawia informacje w tej dziedzinie i najnowsze dane naukowe dotyczące pomiaru sztywności naczyniowej i nieinwazyjnego pomiaru ciśnienia centralnego. Jest prawidłowo i dobrze opracowany.

Następnie Doktorantka prawidłowo i przejrzyście nakreśliła cel swoich badań, wymieniając 3 cele szczegółowe:

- Badanie ciśnienia centralnego, wykorzystując stworzony protokół, w określonych grupach pacjentów.
- Analizę statystyczną uzyskanych wyników w odniesieniu do jednostki chorobowej.
- Próbę oszacowania przyszłego ryzyka sercowo-naczyniowego.



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

Postawione sobie zadania Doktorantka wykonała poprzez obserwacyjne, przekrojowe badanie 4 wyselekcjonowanych grup dzieci, obejmującej łącznie 100 pacjentów, w tym 46 z cukrzycą typu 1 (21 dziewcząt, 25 chłopców), 19 z otyłością (9 dziewcząt i 10 chłopców) i 15 z nadciśnieniem tętniczym (6 dziewcząt, 9 chłopców), oraz grupy kontrolnej składającej się z 20 zdrowych dzieci (11 dziewcząt, 9 chłopców). Analizie poddano informacje dotyczące: wieku, płci, dane antropometryczne, wyniki pomiarów nieinwazyjnych ciśnienia tętniczego obwodowego, ciśnienia centralnego oraz parametrów sztywności naczyniowej urządzeniem cBP301 Centron Diagnostics, a także wyniki badań dodatkowych: gospodarki lipidowej oraz, dla dzieci z cukrzycą typu 1 – HbA1c. Dla pacjentów z cukrzycą typu 1 dodatkowo Doktorantka odnotowywała czas trwania choroby oraz metodę leczenia. Doktorantka zaprojektowała i opisała protokół pomiarów urządzeniem cBP301 Centron Diagnostics a także wskazała metody pomiarów laboratoryjnych. Niestety, jak wskazuje Doktorantka we wstępie, urządzenie wykorzystane do pomiarów ciśnienia tętniczego i pozostałych parametrów naczyniowych, nie pozwoliło na ocenę prędkości fali tętna, który to parametr wydaje się być najważniejszym parametrem oceny ciśnienia centralnego i został zaproponowany jako metoda oceny subklinicznych powikłań naczyniowych związanych z nadciśnieniem tętniczym.

Po odpowiedniej i prawidłowo przeprowadzonej analizie statystycznej uzyskanych wyników zostały one systematycznie przedstawione w osobnym rozdziale pracy.

Pacjenci z grup badanych jak i kontroli nie różnili się pod względem wieku i wzrostu co wynika z zastosowanej przez Doktorantkę metody selekcji pacjentów. Masą oraz wskaźnikiem masy ciała istotne różnice w stosunku do kontroli wykazywała jedynie grupa dzieci z otyłością. Podgrupy dzieci z cukrzycą wyodrębnione ze względu na czas trwania choroby były podobnej liczebności a dzieci chorujące krócej były średnio o 2 lata młodsze, miały niższą średnią masę ciała i BMI, co jest o tyle istotne, iż wartości parametrów antropometrycznych nie zostały przedstawione jako centyle czy odchylenie standardowe, co utrudnia porównanie ich między tymi dwoma podgrupami. Zwraca uwagę dysproporcja między podgrupami wyodrębnionymi ze



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

względu na wartość HbA1c. Możliwe, iż lepsze proporcje uzyskano by stosując zalecaną obecnie przez międzynarodowe zalecenia International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes docelową wartość HbA1c <7%.

Zarówno dla dziewcząt i chłopców z otyłością jak i nadciśnieniem tętniczym stwierdzono znamienne różnicę skurczowego ciśnienia centralnego jak i parametrów sztywności naczyniowej w stosunku do grupy kontrolnej. Natomiast dla dzieci z cukrzycą takich różnic w stosunku do kontroli nie stwierdzono, również dla obu płci. Najkorzystniejszy układ wskaźników sztywności naczyniowej w stosunku do grupy kontrolnej obserwowano u dziewcząt i chłopców z cukrzycą typu 1, następnie u dzieci z otyłością a najmniej korzystny – u dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie skurczowe ciśnienie centralne było porównywalne do kontroli u dzieci z cukrzycą typu 1, wyższe u dzieci z otyłością a najwyższe w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wśród dzieci z cukrzycą typu 1 wyższe ciśnienie centralne ale mimo to korzystniejszy układ wskaźników sztywności naczyniowej wykazano u chorujących dłużej, > 5 lat, natomiast wyższe ciśnienie centralne wraz z niekorzystnym układem sztywności naczyniowej u pacjentów z HbA1c  $\geq 7,5\%$ . Doktorantka tłumaczy obserwację dotyczącą pacjentów o dłuższym czasie trwania choroby tym, iż wśród dzieci chorujących krócej był duży odsetek pacjentów w pierwszym roku od rozpoznania, którzy przeszli kwasicę ketonową. Wydaje się jednak istotne zwrócenie uwagi na różnice w wieku oraz masie ciała i BMI między tymi podgrupami, które mogą również odpowiadać za uzyskany wynik.

Analiza korelacji parametrów hemodynamicznych z wynikami lipidogramów wykazała jedynie zależność ciśnienia centralnego ze stężeniem cholesterolu całkowitego u dzieci z otyłością. A analiza zależności z BMI – jedynie korelację skurczowego ciśnienia centralnego z BMI u dziewcząt z otyłością.

W dalszej części pracy Doktorantka poprowadziła obszerną i prawidłowo opracowaną dyskusję, opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz kilkudziesięciu pozycjach piśmiennictwa krajowego i zagranicznego. Doktorantka



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

w dyskusji ukazuje bardzo dobrą znajomość omawianej tematyki. Ponadto, umiejętnie interpretując wyniki, autorka przedstawia ich interesujące uzasadnienia.

Całość rozprawy zakończona jest sformułowaniem pięciu wniosków. Podkreślają one, że nieinwazyjny pomiar ciśnienia centralnego wraz ze wskaźnikami sztywności naczyniowej jest prostym technicznie badaniem, które dobrze nadaje się do wykonania w populacji dziecięcej. Ponadto Doktorantka wnioskuje, iż wskaźniki sztywności naczyń wykazywały korzystniejszy układ u dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 dłużej, w większości pozostających na pompach insulinowych z lepszym wyrównaniem metabolicznym. Wskazuje również, iż otyłość predysponuje do podwyższenia ciśnienia centralnego i może sugerować rozwój zwiększonej sztywności naczyniowej w populacji pediatrycznej. Pozostałe dwa wnioski sugerują, iż pomiary ciśnienia centralnego mogłyby być wykorzystywane w monitorowaniu naczyń krwionośnych w przypadku poprawy lub pogorszenia średnich poziomów glikemii oraz, że w przypadku dzieci z nadciśnieniem tętniczym po włączeniu leczenia przeciw nadciśnieniowego pomiar ciśnienia centralnego mógłby pomóc w monitorowaniu skuteczności terapii.

Załączone piśmiennictwo obejmuje 111 pozycji, z czego 43% to publikacje z ostatnich 5 lat a 45% to pozycje, które zostały opublikowane ponad dekadę temu. Piśmiennictwo zostało wykorzystane w całej rozprawie w sposób racjonalny.

### **Wnioski:**

Doktorantka w przedstawionej pracy prawidłowo sformułowała założenia, główny cel pracy oraz należycie dobrała badaną i kontrolną grupę osób.

Wyniki zostały sumiennie zgromadzone, zilustrowane szeregiem tabel i wykresów. Materiał został poddany analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych narzędzi statystycznych. Interpretacja wyników z dyskusją są odpowiednie, zakończone prawidłowymi wnioskami. Piśmiennictwo dobrano umiejętnie i wykorzystano następnie w obszernej dyskusji.



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

### Znaczenie pracy:

Wyniki pracy dokumentują pewne różnice w wybranych wartościach ciśnienia centralnego mierzonego nieinwazyjnie oraz sztywności naczyniowej między dziećmi z cukrzycą typu 1, otyłością oraz nadciśnieniem tętniczym oraz sugerują, że prawdopodobnie może istnieć związek między tymi parametrami a wyrównaniem glikemii, czy czasem trwania cukrzycy u dzieci z cukrzycą, jak również z całkowitym stężeniem cholesterolu u dzieci z otyłością. Pozwalają na wyznaczenie dalszych kierunków badań nad tymi parametrami hemodynamicznymi, które można dzięki rozwijającej się technologii, w sposób nieinwazyjny dość łatwo zmierzyć.

Należy zauważyć, że praca ta została wykonana w ośrodku o dużym doświadczeniu naukowym.

Moim osobistym przemyśleniem jest to, jak istotne jest nieustające poszukiwanie nowych, wczesnych markerów subklinicznego uszkodzenia naczyń, które pozwoli jeszcze dokładniej selekcjonować pacjentów, którzy wymagają rozpoczęcia farmakoterapii a także – jak wskazują badania kliniczne wśród dorosłych – prawdopodobnie lepsze monitorowanie zastosowanego leczenia. W dobie intensyfikacji insulinoterapii i rozwoju technologii, dzięki którym klinicznie jawne powikłania mikro- i makroangiopatyczne obserwujemy u dzieci z cukrzycą coraz rzadziej, wykrywanie subklinicznych zmian staje się niezwykle istotne, szczególnie iż oczekiwana długość życia tych pacjentów znamienne wzrosła. Choć nadal nieinwazyjne pomiary ciśnienia centralnego nie są stosowane powszechnie i mają swoje ograniczenia, w tym w szczególności wymagają opracowania norm w populacji pediatrycznej, to wstępne badania, między innymi takie jak przeprowadzone przez Doktorantkę, pozwalają przypuszczać, iż ich zastosowanie w przyszłości może być szersze i obejmować zastosowanie w praktyce klinicznej.



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

### Uwagi:

Z obowiązku recenzenta, nie umniejszając wartości pracy, pragnę zwrócić uwagę na poniższe elementy:

- W wykazie skrótów Doktorantka w większości podaje rozwinięcie skrótu w języku angielskim a następnie polską nazwę co w moim odczuciu winno być ujednolicone, jak choćby dla ACEI i BF. Zastosowanie dwóch różnych skrótów dla tego samego określenia (np. PPA i AMP, PO i P2, skurczowe ciśnienie centralne na wykresach i w tekście) nie sprzyja przejrzystości tekstu.
- Opracowanie rozprawy doktorskiej wymaga wyjątkowej uważności, aby uniknąć błędów stylistycznych, interpunkcyjnych czy edytorskich (pojedynczych litery na końcu wersów, bękartory oraz wdowy). Tendencją na całym świecie jest także unikanie stosowania określeń „diabetyk” zastępując go neutralnym językowo „osoba/dziecko z cukrzycą”.
- Spis treści odpowiada stronom i kolejności ale nie ma tej samej numeracji podrozdziałów co w tekście.
- Podrozdział wstępu dotyczący cukrzycy typu 1 szczegółowo opisuje patofizjologię rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz ryzyko sercowo-naczyniowe w jej przebiegu. W szczególności zwraca uwagę na rolę nefropatii w rozwoju nadciśnienia tętniczego, choć nie jest to powikłanie częste w populacji dzieci z cukrzycą typu 1 w krajach rozwiniętych o dobrym dostępie do insulinoterapii i metod kontroli glikemii. Z drugiej strony rozpoznaje się nadciśnienie tętnicze w populacji naszych pacjentów, którego patomechanizm nie jest związany z nefropatią. Choć Doktorantka oparła przedstawione dane na piśmiennictwie to osobiście wskazywałabym jako korzystne wykorzystanie najnowszych międzynarodowych zaleceń wydanych w 2022 roku przez największe międzynarodowe towarzystwo naukowe zajmujące się tematem diabetologii dziecięcej – International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, czy dokumenty innych ważnych diabetologicznych towarzystw naukowych, w tym



## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego; w odniesieniu do terapii, przewlekłych powikłań czy innych aspektów cukrzycy u dzieci.

- W podrozdziale wstępu obejmującym otyłość i jej związek z ryzykiem sercowo naczyniowym tak ciekawy temat patofizjologii rozwoju zmian naczyniowych mógłby być bardziej szczegółowy. Czy dieta redukcyjna ze spadkiem masy ciała o 0,5-1 kg/miesiąc zalecana jest we wszystkich grupach wiekowych?
- Moją osobistą sugestią jest korzystanie z najbardziej aktualnych wersji zaleceń, jak np. „Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022 – stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości” czy wydane w 2022 roku ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines w odniesieniu do cukrzycy u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych oraz jej powikłań.
- W jakim terminie prowadzono badanie?
- Opis analizy statystycznej jest dość skrótowy i w moim odczuciu brakuje informacji o zastosowanych statystykach opisowych (czy wybór średniej i odchylenia standardowego podyktowany był normalnością rozkładu we wszystkich grupach?), przeprowadzonych testach stosowanych do oceny normalności rozkładu, czy postępowaniu z wartościami odstającymi.
- Nie w pełni jasno w mojej ocenie wyróżnione zostały kryteria włączenia i wyłączenia dla poszczególnych grup, metody pomiarów antropometrycznych, ewentualnej koniecznej kalibracji urządzenia pomiarowego i zastosowanej metodyki, oraz możliwość wykorzystania zaproponowanych norm dla zastosowanej nieinwazyjnej metody pomiarowej (czy pozycja piśmiennictwa 52 odnosi się do norm dla modelu urządzenia używanego w badaniu?). Część z tych informacji została przedstawiona w dyskusji.
- Moją uwagę zwróciły bardzo nieliczne grupy badane, w szczególności dzieci z otyłością i dzieci z nadciśnieniem tętniczym. Mam wątpliwości, czy wyniki uzyskane w tak nielicznych grupach są w pełni wiarygodne (czy były wystarczająco liczne, by możliwe było wykazanie niektórych istotności statystycznych i czy uniknięto tzw. „selection bias”) oraz czy mogą być





## Oddział Pediatrii

## Klinika Pediatrii

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatra@uni.opole.pl](mailto:pediatra@uni.opole.pl)

uogólniane. Jestem ciekawa zdania Doktorantki na temat reprezentatywności uzyskanych wyników i ich znaczenia w kontekście klinicznym.

- Przy omawianiu porównania dzieci z otyłością i kontroli Doktorantka wskazuje na brak różnic we wszystkich parametrach antropometrycznych, co wydaje się zwykłym błędem pisarskim.
- Zachęcam Doktorantkę do publikacji uzyskanych wyników. Przyszła publikacja zyskałaby na wartości poprzez wykonanie pomiarów, w tym zmiany masy ciała i BMI ponownie, po określonym czasie oraz dołączenie niezwykle ważne kontekstu jakim jest wywiad rodzinny (w szczególności występowania nadciśnienia tętniczego czy hipercholesterolemii). W mojej osobistej ocenie uzyskanie dodatkowego wymiaru, ponad przedstawiony w rozprawie doktorskiej pojedynczy punkt czasowy, byłoby niezwykle interesujące. Bardzo ciekawe byłoby także przeprowadzenie podobnej analizy prospektywnej.
- Zastanawiającym i ciekawym dla mnie jest brak ujęcia w rozprawie doktorskiej, celem porównania z analizowanymi parametrami hemodynamicznymi, wartości pomiarów obwodowego ciśnienia tętniczego lub ABPM, dla którego istnieją ugruntowane normy dla dzieci.
- Zamieszczanie w tabelach 12 i 13 informacji o obecności lub nie istotności statystycznej wydaje mi się zbędne, zwłaszcza przy publikacji danych. Ciekawe a jednocześnie statystycznie zasadne jest podawanie wartości współczynnika korelacji  $r$ .
- W dyskusji zabrakło w moim odczuciu przedstawienia mocnych stron jak i ograniczeń przeprowadzonego badania, co będzie niezwykle istotne w przypadku przygotowywania ewentualnej publikacji.
- Zgadzam się, iż diagnostyka i szacowanie częstości występowania nadciśnienia tętniczego wyłącznie na pojedynczym może być źródłem pewnych błędów; zalecenia wskazują jednak na konieczność wykonania 3 niezależnych pomiarów i precyzują technikę tych pomiarów a także precyzują wskazania do rozpoczęcia farmakoterapii.



**Oddział Pediatrii**

**Klinika Pediatrii**

Instytut Nauk Medycznych



Al. W. Witosa 26, 45-052 Opole



tel. +48 77 4520784



[pediatria@usk.opole.pl](mailto:pediatria@usk.opole.pl)

[pediatria@uni.opole.pl](mailto:pediatria@uni.opole.pl)

- W moim osobistym odczuciu nie wszystkie sformułowane wnioski są w pełni poparte przedstawionymi danymi i wykonaną analizą. Wniosek drugi winien być sformułowany znacznie ostrożniej. Wnioski trzeci i piąty są stwierdzeniami ogólnymi, które lepiej pasowałyby do dyskusji. Ujęłabym natomiast jako wniosek główną obserwację dotyczącą ciśnienia centralnego jak i sztywności naczyniowej we wszystkich 3 grupach pacjentów.
- Kierując się jedynie prywatnym doświadczeniem zasadne wydaje mi się omówienie w dyskusji możliwości generalizacji uzyskanych wyników wraz z formułowaniem wniosków odpowiednio – mniej lub bardziej ogólnych.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny **praca doktorska lekarz Klaudyny Noiszewskiej odpowiada warunkom ustawowym. Wnoszę do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Klaudyny Noiszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

dr hab. n. med. Agata Chobot

Opole, 04.08.2023