GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU Z ODDZIAŁEM PIELĘGNIARSTWA
I INSTYTUTEM MEDYCYNY MORSKIEJ I TROPIKALNEJ
Zakład Immunobiologii i Mikrobiologii Środowiska
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel./fax 58 349 17 66

Gdańsk, 10.08.2017 r.

Dr hab. n med. Katarzyna Zorena, prof. nadzw.
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Zakładu Immunobiologii
i Mikrobiologii Środowiska
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk
Tel. 58 3491766

Recenzja na stopień doktora nauk medycznych

w zakresie medycyna **lek. med. Bożenny Klonowskiej** pracy pt. „Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi".

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Barbara Głowińska-Olszewska Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

W ciągu ostatnich 20 lat częstość występowania cukrzycy typu 1 (T1DM) u dzieci i młodzieży w Polsce wzrosła trzykrotnie, a dodatkowo przewidywany jest co najmniej czterokrotny wzrost od 2005 do 2025. W obliczu wzrostu częstości występowania cukrzycy, wzrasta liczba pacjentów z powikłaniami mikro i mikronaczyniowymi. Istnieją dowody, że powikłania naczyniowe występują u dzieci i młodzieży z T1DM u których cukrzyca trwa dłużej niż 5 lat i często ich rozwój przebiega szybciej niż u dorosłych. Przewlekłe powikłania stanowią pogorszenie jakości życia jak też stanowią główną przyczynę inwalidztwa. Ponadto, powodują skrócenie życia średnio o 16-20 lat u pacjentów chorujących na T1DM i 4-6 lat z cukrzycą typu 2 (T2DM). Poza tym koszty leczenia cukrzycy oraz jej powikłań na świecie pochłaniają średnio od 5% do 10% nakładów na służbę zdrowia. W Wielkiej Brytanii wydatki związane z leczeniem cukrzycy i jej powikłań stanowią 6-8% budżetu ochrony zdrowia. Natomiast w Polsce leczenie cukrzycy pochłania 9.3% wszystkich publicznych wydatków przeznaczonych na opiekę zdrowotną.

Nieliczne jeszcze badania donoszą, że miażdżyca tętnic zaczyna się w okresie dojrzewania u zdrowych osób, a techniki obrazowania wykazały, że miażdżyca tętnic rozwija się wcześniej oraz częściej u dzieci z cukrzycą niż u zdrowych osób. Choroba układu sercowo

naczyniowego przewyższa obecnie nefropatię cukrzycową jako główną przyczynę przedwczesnej śmiertelności u młodych osób dorosłych z cukrzycą. Poza tym badania epidemiologiczne wskazały, że u pacjentów z T1DM niejednokrotnie są wykrywane inne choroby autoimmunizacyjne w tym zapalenie tarczycy typu Hashimoto oraz celiakia, rzadziej bielactwo czy zapalenie błony śluzowej żołądka. Przebieg większości chorób autoimmunizacyjnych w przebiegu cukrzycy jest zwykle skąpo- lub bezobjawowy. Wczesne rozpoznanie rozwijających innych chorób autoimmunologicznych w przebiegu T1DM oraz podjęcie odpowiedniego leczenia może wpłynąć na wyrównanie metaboliczne czy redukcję ryzyka powikłań naczyniowych. Dotychczas poznano wiele czynników ryzyka, modulujących szybkość i natężenie procesu miażdżycowego. Jednakże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 z współtowarzyszącą celiakią czy chorobą Hashimoto jest problemem wciąż nie rozwiązanym. Dlatego też w swojej pracy doktorskiej lek. med. Bożenna Klonowska podjęła próbę oceny czynników ryzyka w przedklinicznej fazie rozwoju miażdżycy u młodzieży z T1DM oraz współistniejącymi chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska przedstawia układ klasyczny i obejmuje: Wstęp (str . 10-42), Cel pracy (str. 43), Pacjenci i Metody (str. 45-59), Wyniki (str. 60- 128), Podsumowanie wyników (129-130), Dyskusja (str. 131-148), Wnioski (str. 149-150). W pracy Doktorantka zamieściła również streszczenie w języku polskim i angielskim (str. 151-158), spis tabel, rycin (159-164) oraz piśmiennictwo (str. 165-181). Łącznie praca doktorska liczy 181 stron.

W obszernym wstępie Doktorantka z jednej strony w oparciu o najnowsze dane z piśmiennictwa przedstawiła epidemiologię cukrzycy typu 1 ze szczególnym uwzględnieniem chorób autoimmunizacyjną często współistniejących z cukrzycą typu 1 zaś z drugiej omówiła przewlekłe powikłania naczyniowe w przebiegu cukrzycy typu 1. Podjęcie przez Doktorantkę praktycznego, klinicznego zbadania klasycznych czynników jak też „ nowych biomarkerów" chorób układu sercowo-naczyniowego w przebiegu cukrzycy oraz chorób współtowarzyszących u młodocianych pacjentów jest ważnym i istotnym celem. Każda dodatkowe badanie, każda dodatkowa analiza oraz wnioski wypływające z podjętych zadań ma uzasadnienie, gdyż może przyczynić się do nowych, dynamicznie zmieniających się warunków w jakich prowadzone jest leczenie oraz opieka nad młodym pacjentem z cukrzycą.

Doktorantka w pierwszej fazie zbadała występowanie klasycznych czynników ryzyka miażdżycy w tym hiperlipidemii, nadwagi, otyłości, nadciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z T1DM oraz w grupie osób zdrowych. Poza tym w surowicy krwi pacjentów z T1DM oraz w grupie kontrolnej zbadała stężenie wybranych „nowych biomarkerów" CHUSN, hsCRP, adiponektyny, NT-pro-BNP, oraz mieloperoksydazy. Następnie za pomocą USG oceniła struktury naczyń - pomiar grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (IMT). W kolejnym etapie badała zależność pomiędzy klasycznymi i nowymi czynnikami ryzyka miażdżycy a zmianami strukturalnymi ocenianymi za pomocą IMT.

Do badania Doktorantka zakwalifikowała 90 pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie oraz Poradni Cukrzycowej dla Dzieci i Młodzieży w Olsztynie. Średnia wieku pacjentów 17,1 ± 3,3 lat (10-26 lat), czas trwania choroby 10,4 lat ± 3,3 (5-20,5). Pacjentów podzielono na 4 grupy: pacjenci z cukrzycą bez dodatkowych chorób i powikłań (C) (n=30), z celiakią (CC) (n=20), chorobą Hashimoto (CH) (n=20), z cukrzycą i wczesnymi powikłaniami naczyniowymi (CN) (n=20) Grupę piątą stanowiło 22 zdrowych dzieci, jako grupa kontrolna.
W badanych grupach przeprowadzono badania podmiotowe, przedmiotowym oraz badania biochemiczne. Przeprowadzono także badania okulistyczne, badanie neurologiczne w kierunku rozpoznania neuropatii cukrzycowej a w wybranych przypadkach badanie gastroskopowe z badaniem histopatologicznym w kierunku rozpoznania celiakii. Ponadto Doktorantka podjęła próbę wykrycia tzw. „nowych biomarkerów" choroby układu sercowo-naczyniowego w tym surowiczego stężenia hsCRP, adioponektyny, mieloperoksydazy oraz stężenia peptydu natriuretycznego NT-proBNP. W badaniu ultrasonograficznych wykonała ocenę grubości warstwy środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych wspólnych (IMT) tętnic szyjnych (*intima-media thickness* – IMT).

Wyniki zostały przedstawione w formie opisowej, graficznej (46 rycin) jak też w tabelach (44). Doktorantka poddała analizie zarówno klasyczne czynniki ryzyka miażdżycy jak też „nowe biomarkery" w badanej grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz w zdrowej grupie kontrolnej. W grupie pacjentów z T1DM Doktorantka wykazała wyższy wskaźnik BMI, obwodu talii, wyższe ciśnienie zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, TG, HbA1c w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast analiza „nowych biomarkerów" miażdżycy" w surowicy krwi pacjentów chorujących na T1DM wykazała, istotnie wyższe stężenie

mieloperoksydazy oraz białka hsCRP, zaś niższe witaminy D3 w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. W badanych grupach nie wykazano różnić w zakresie adiponektyny oraz NTproBNP. Wartość IMT była istotnie wyższa w grupie pacjentów z T1DM w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Doktorantka stwierdziła istotną zależność badanej wartości tętnic szyjnych ze wskaźnikiem BMI, ciśnieniem skurczowym, wartością HbA1c, oraz ujemnie ze stężeniem witaminy D3.

W kolejnym etapie badań pacjentów podzielono na 4 grupy: pacjentów z T1DM bez dodatkowych chorób i powikłań naczyniowych (C) (n=30), T1DM oraz celiakią (CC) (n=20), T1DM oraz chorobą Hashimoto (CH) (n=20), z T1DM i wczesnymi powikłaniami naczyniowymi (CN) (n=20) Grupę piątą stanowiło 22 zdrowych dzieci, jako grupa kontrolna.

Nieinwazyjne badanie ultradźwiękowe cIMT jest wskaźnikiem uogólnionej miażdżycy i koreluje z nasileniem choroby wieńcowej oraz prognozuje przyszłe zdarzenia sercowo-naczyniowe. Większa wartość cIMT u pacjentów z cukrzycą związana jest z powikłaniami mikro i makronaczyniowymi. Zwiększona wartość IMT jest pierwszym objawem choroby tętnic szyjnych i występuje przed rozwojem blaszki miażdżycowej. Doktorantka w przeprowadzonych badaniach wykazała, że wielkość IMT jest istotnie większa we wszystkich badanych grupach pacjentów z cukrzycą typu 1 w porównaniu z badaną wielkością IMT w grupie kontrolnej. Najwyższą wartość IMT wykryto w grupie pacjentów z T1DM oraz z powikłaniami naczyniowymi. Ponadto wykryła, że większa wartość cIMT, a tym samym większe ryzyko rozwoju wczesnej choroby układu sercowo-naczyniowego zależy przede wszystkim od wyrównania metabolicznego jak też klasycznych czynników ryzyka miażdżycy. Co ciekawe u pacjentów z T1DM nie wykazano wpływu współwystępowania dodatkowej choroby autoimmunizacyjnej na wielkość cIMT u badanych pacjentów z T1DM. Kolejną istotną wartością w przedstawionej do oceny pracy jest wykrycie przez Doktorantkę niskich stężeń witaminy D_3 oraz odwrotny związek z większą wartością IMT we wszystkich badanych grupach pacjentów z T1DM. Doktorantka sugeruje potrzebę suplementacji witaminy D_3 u chorych z T1DM oraz wypracowania rekomendacji w tym zakresie.

W dalszej części pracy Doktorantka poprowadziła obszerną i dojrzałą dyskusję odnosząc uzyskane wyniki z wynikami badań renomowanych ośrodków na świecie. Autorka z dużą znajomością tematu w oparciu o najnowsze piśmiennictwo w sposób przejrzysty, i rzeczowy zinterpretowała otrzymane wyniki badań. Całość pracy Doktorantka podsumowuje trafnymi wnioskami. Streszczenie przygotowane w języku polskim i angielskim ujmuje wszystkie rozdziały niniejszej rozprawy doktorskiej.

Przeprowadzone badania i uzyskane wyniki stanowią ważną, oryginalną oraz kliniczną wartość wpisującą się w nurt diabetologii wieku rozwojowego. Poprawna diagnostyka różnicowa niesie ze sobą praktyczne korzyści w postaci wyboru odpowiedniej formy terapii lub też zmiany sposobu leczenia.

Pragnę potwierdzić wysoką jakość merytoryczną, kliniczną, naukową ocenianej przeze mnie pracy, co zapewne jest także wynikiem ogromnego doświadczenia Promotora pracy doktorskiej Pani Prof. Barbary Głowińskiej-Olszewskiej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana poprawnie, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edycyjnym. Drobne uwagi, jakie posiadam do przedstawionej pracy są natury edytorskiej. Kilka błędów stylistycznych czy edycyjnym np. „Analiza korelacji w grupie cukrzyca bez dodatkowych chorób" str. 89, 90 czy witamina D nie mają istotnego znaczenia dla jakości i rangi rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych w zakresie medycyny lek. med. Bożenny Klonowskiej pt. „ „*Ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 i współistniejącymi chorobami autoimmunizacyjnymi*" odpowiada warunkom określonym w Ustawie z dnia 14.03.2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U.nr.65 poz.595) z późniejszymi zmianami. Jednocześnie, wnoszę do Szanownej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. med. Bożenny Klonowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na nowatorski charakter przeprowadzonych badań, kliniczne zastosowanie uzyskanych wyników wnoszę wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

KIEROWNIK
Zakładu Immunobiologii
i Mikrobiologii Środowiska
Gdański Uniwersytet Medyczny
dr hab.n.med. Katarzyna Zorena, prof.nadzw.

Dr hab. Katarzyna Zorena, prof. nadzw.
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego