

1. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o monotematyczny cykl czterech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed i uwzględnionych na liście Journal Citation Reports oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa. Artykuły zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu 14,617 oraz 370 punktów ministerialnych.

Pierwszą pracą spośród cyklu jest przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego świądu w cukrzycy. W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat świądu w cukrzycy zarówno typu 1 jak i 2. Przeglądu dokonano według wytycznych protokołu PRISMA.

Kolejne dwie prace wchodzące w skład cyklu prezentują wyniki badań dotyczących klinicznej charakterystyki świądu, potencjalnych czynników patogenetycznych oraz wpływu świądu na jakość życia pacjentów z cukrzycą: w populacji dziecięcej z cukrzycą typu 1 (100 pacjentów włączonych do badania) oraz w populacji dorosłych z cukrzycą typu 2 (104 pacjentów włączonych do badania). Badania przeprowadzono w latach 2019-2021 z przerwą wywołaną stanem pandemii COVID-19. Od pacjentów włączonych do badania zostały zebrane dane demograficzne, historia choroby, dane dotyczące chorób towarzyszących oraz sposobu leczenia. Oznaczone zostały również parametry wyrównania cukrzycy - stężenie hemoglobiny glikowanej HbA1C oraz stężenie glukozy na czczo.

Główny badany parametr – świąd – został oceniony z użyciem skali numerycznej (ang. Numerical Rating Scale, NRS) oraz czteropunktowym kwestionariuszem oceny świądu (ang. 4-Item Itch Questionnaire, 4IIQ). Pacjenci zostali poproszeni o ocenę natężenia najgorszego świądu w ciągu ostatnich trzech dni i 24 godzin. Jakościowa ocena świądu została dokonana za pomocą kwestionariusza opisowej oceny świądu.

W celu oceny potencjalnych przyczyn świądu u pacjentów przeprowadzone zostało badanie neurologiczne. Skóra została oceniona klinicznie przez badacza pod kątem suchości z wykorzystaniem ogólnie przyjętej czterostopniowej skali. Ponadto u każdego badanego został dokonana bezinwazyjna ocena stopnia nawilżenia naskórka z wykorzystaniem korneometru CM825 (Courage & Khazaka, Koeln, Germany®).

Do oceny jakości życia, stygmatyzacji oraz objawów depresyjnych i lękowych pacjentów związanych ze świądem wykorzystano zwalidowane skale w polskich wersjach językowych. W populacji dziecięcej użyto skali dziecięcego dermatologicznego wskaźnika

jakości życia – (ang. children Dermatology Life Quality Index, cDLQI), a u pacjentów dorosłych skali jakości życia związana ze świądem ItchyQol, 6-stopniowa skali stygmatyzacji (ang. 6-item stigmatization scale, 6-ISS) oraz Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (ang. Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

W kolejnym etapie badania u wybranych pacjentów dorosłych (12 osób ze świądem i 11 bez świądu w przebiegu cukrzycy) została pobrana w znieczuleniu miejscowym 4 mm biopsja sztancowa skóry z podudzia w celu immunohistochemicznej oceny gęstości włókien nerwowych (ang. intraepidermal nerve fibre density, IENFD). PGP 9,5 został wykorzystany jako marker unerwienia skórniego. Wyniki tego badania zostały opublikowane w czwartej pracy.

Świąd występował u 22% dzieci z cukrzycą typu 1 ze średnim maksymalnym nasileniem $5,9 \pm 3,0$ punktów w NRS_{max3dni} i $6,7 \pm 3,5$ punktów w 4IIQ (mediana 5,5 punktu) oraz u 35,8% dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, z NRS_{max3dni} $6,3 \pm 2,2$ oraz $8,1 \pm 3,5$ punktów w 4IIQ. W populacji dziecięcej u większości pacjentów świąd był zlokalizowany oraz ograniczony do kilku obszarów ciała; najczęściej dotyczył on kończyn górnych (68,2%), następnie kończyn dolnych (50%) i tułowia (31,8%). U pacjentów dorosłych świąd również najczęściej dotyczył kończyn dolnych i górnych (38,5% i 23,1%). Klinicznie zbadana suchość skóry była znacznie bardziej zaawansowana u dzieci ze świądem w porównaniu z dziećmi bez świądu ($p < 0,01$). W populacji dorosłych z cukrzycą typu 2 pacjenci ze świądem mieli istotnie wyższe stężenie glukozy na czczo w porównaniu z populacją bez świądu ($p = 0,01$). Pacjenci ze świądem mieli także istotnie wyższe prawdopodobieństwo neuropatii w porównaniu z osobami bez świądu ($p < 0,01$). Suchość skóry była istotnie bardziej zaawansowana u pacjentów ze świądem w porównaniu z osobami bez świądu ($p < 0,01$). Wszyscy pacjenci, niezależnie od odczuwanego świądu, mieli obniżoną IENFD w stosunku do wartości normatywnych (grupa ze świądem: 2,7 włókna/mm, grupa nie świądowa: 3,7 włókna/mm). Osoby z bardziej suchą skórą miały tendencję do niższej IENFD ($R=0,32$, $p=0,088$), podczas gdy pacjenci z grupy świądowej mieli skórę istotnie bardziej suchą ($p=0,02$). Zarówno w populacji dziecięcej jak i u dorosłych nasilenie świądu wiązało się z pogorszeniem jakości życia.

Podsumowując, świąd jest częstym objawem w cukrzycy, w sposób znamieny wpływającym na psychospołeczne funkcjonowanie chorych. Wyniki własne wskazują, że pierwotną przyczyną świądu w cukrzycy jest permanentna niewystarczająca kontrola cukrzycy ze zmienionym poziomem glukozy i insuliny, powodująca następnie suchość skóry i neuropatię, szczególnie w długotrwałej cukrzycy.

2. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

The doctoral dissertation is based on a monothematic series of four articles published in international scientific journals indexed in PubMed and included in the list of Journal Citation Reports and in the list of scientific journals of the Ministry. The articles were published in peer-reviewed journals with a total impact factor of 14.617 and 370 ministerial points.

The first paper in the series is a systematic review of the literature on itch in diabetes. The paper presents the current state of knowledge on itch in both: type 1 and 2 diabetes. The review was performed according to PRISMA guidelines.

The next two papers in the series present the results of a study on the clinical characteristics of itch, potential pathogenetic factors and the impact of itch on the quality of life of patients with diabetes: in a pediatric population with type 1 diabetes (100 patients included in the study) and in an adult population with type 2 diabetes (104 patients included in the study). The study was conducted between 2019 and 2021 with an interruption caused by the COVID-19 pandemic state. 100 consecutive patients aged 7-18 years with type I diabetes and 104 consecutive adult patients with type II diabetes were included in the study. Inclusion criteria: diabetes confirmed according to worldwide guidelines. Exclusion criteria: chronic dermatoses, liver disease, and mental status unable to consciously complete the questionnaires. Demographic data, medical history, data on concomitant diseases and treatment were collected from patients included in the study. Glycated haemoglobin HbA1C and fasting glucose parameters were also determined.

The main parameter investigated - itch - was assessed using Numerical Rating Scale (NRS) and 4-Item Itch Questionnaire (4IIQ). Patients were asked to assess the intensity of itch over the past three days and 24 hours. Qualitative assessment of itch was performed using a descriptive itch assessment questionnaire.

To assess potential causes of itch, patients were examined neurologically. The ankle and knee joint reflex, vibration sensation with a 128-Hz ENT reed, temperature sensation with a Tip-Therm device (Thermo Feel®), touch sensation with a monofilament, and pain sensation were evaluated with a neurological hammer. A toe-to-nose and heel-to-knee test was evaluated to assess coordination of movement, and the patient's gait was assessed. The skin was clinically assessed by the investigator for dryness using a generally accepted four-point scale. In addition, each subject underwent non-invasive assessment of epidermal hydration using a CM825 corneometer (Courage & Khazaka, Koeln, Germany®).

Validated scales in Polish language versions will be used for assessment of quality of life, stigmatization and depressive and anxiety symptoms of patients connected with itch. In pediatric population the Children Dermatology Life Quality Index (cDLQI) scale was used, in adult patients itchyQoL, 6-item stigmatization scale (6-ISS) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) were used.

In the next stage of the study, in selected adult patients (12 with itch and 11 without diabetic itch), a 4 mm skin punch biopsy was taken under local anaesthesia from the lower leg for immunohistochemical assessment of intraepidermal nerve fibre density (IENFD). PGP 9.5 was used as a marker of cutaneous innervation. The results of this study were published in the fourth paper.

Itch was present in 22% of children with type 1 diabetes with a mean maximum severity of 5.9 ± 3.0 points on the NRS and 6.7 ± 3.5 points on the 4IIQ (median 5.5 points) and in 35.8% of adult patients with type II diabetes, with NRS_{max3days} of 6.3 ± 2.2 and 8.1 ± 3.5 points on the 4IIQ. In the pediatric population the itch was localized and limited to several body regions; the most frequent was the upper limbs (68,2%), followed by the lower limbs (50%) and the trunk (31.8%). In adult patients, itch also most frequently affected the lower and upper limbs (38.5% and 23.1%). Clinically examined skin dryness was significantly more advanced in children with itch compared to children without itch ($p < 0.01$). In the adult population with type II diabetes, patients with itch had significantly higher fasting glucose levels compared to the population without itch ($p = 0.01$). Patients with itch also had a significantly higher likelihood of neuropathy compared to those without itch ($p < 0.01$). Dry skin was significantly more advanced in patients with itch compared to those without itch ($p < 0.01$). All patients, regardless of perceived itch, had lower IENFD compared to normative values (itchy group: 2.7 fibers/mm, non-itchy group: 3.7 fibers/mm). Those with drier skin tended to have lower IENFD ($R=0.32$, $p=0.088$), while patients in the itch group had significantly drier skin ($p=0.02$). In both pediatric and adult populations, increased itch was associated with decreased quality of life.

In conclusion, itch is a common symptom in diabetes, significantly affecting the psychosocial functioning of patients. Our results indicate that the primary cause of itch in diabetes is permanent inadequate diabetic control with altered glucose and insulin levels, subsequently causing dry skin and neuropathy, especially in long-term diabetes.