



INSTYTUT IMMUNOLOGII I TERAPII DOŚWIADCZALNEJ

im. Ludwika Hirszfelda

Polska Akademia Nauk

Centrum Doskonałości: IMMUNE

ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław

tel. (4871) 370 9982, fax: (4871) 370 9975

<http://iitd.pan.wroc.pl>; andrzej.gamian@hirszfeld.pl

Prof. dr hab. Andrzej Gamian

Wrocław, 31.10.2024r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Edwina Kuźnika pt. „Czynniki rokownicze u pacjentów z niedokrwinnym zespołem stopy cukrzycowej poddanych zabiegowi angioplastyki tętnic kończyn dolnych” wykonanej pod kierunkiem dr hab. n. med. Katarzyny Madziarskiej, prof. uczelni

Przedstawiona do oceny praca dotyczy badań nad leczeniem zespołu stopy cukrzycowej, poważnego powikłania choroby metabolicznej jaką jest cukrzyca. Leczenie zespołu stopy cukrzycowej pozwala, poprzez polepszenie poruszania się i funkcji podporowej, na znaczące łagodzenie skutków i powikłań cukrzycowych, często zapobiega amputacji kończyny dolnej. Ważne są aspekty jakości życia pacjenta i koszty społeczne związane z przewlekłym leczeniem i ograniczeniem prawidłowego funkcjonowania. Badania dotyczące leczenia zespołu stopy cukrzycowej są bez wątpienia powiązane także z prewencją i diagnostyką powikłań cukrzycowych. Takie też oczekiwania wytyczył sobie autor rozprawy wybierając tematykę swoich badań, o istotnym znaczeniu biomedycznym, których wyniki mogą znaleźć wykorzystanie praktyczne w opracowywaniu kolejnych, nowych podejść terapeutycznych. Stąd podjęty temat pracy doktorskiej jest ważny i wychodzi naprzeciw aktualnych potrzeb medycyny. Tematyka tych badań wywodzi się z bogatego dorobku wrocławskiej szkoły angiologii oraz diabetologii. Niniejsza ocena koncentruje się głównie na aspektach biochemicznych. Praca stanowi klasyczną rozprawę, jest podzielona na rozdziały, na początku umieszczono wykaz skrótów, wprowadzenie, następnie określenie celu pracy, omówienie materiału badawczego, stosowanych metod, opis wyników, ich dyskusję z wnioskami, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa, także spis tabel i rycin. Praca zawiera 99 stron maszynopisu wraz z 7 rysunkami i fotografiami, 37 tabelami, 14 wykresami i cytowanymi 85 pozycjami piśmiennictwa. We wstępie autor wprowadza zwięźle do tematyki przedmiotu rozprawy, cukrzycy i miażdżycy, przedstawia czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy i jej patogenezę by następnie przejść do omawiania zespołu stopy cukrzycowej niedokrwiennej. Na końcu rozdział jest poświęcony opisom endowaskularnego leczenia zespołu stopy cukrzycowej niedokrwiennej.

Celem pracy była analiza czynników mających wpływ na kliniczny przebieg choroby i rokowanie u osób z niedokrwioną postacią zespołu stopy cukrzycowej. Oczekiwano, że wyniki takiej analizy pozwolą określić czynniki ryzyka niekorzystne i korzystne dla różnych podejść leczenia chorych z zespołem stopy cukrzycowej. Badania prowadzono na podstawie dokumentacji medycznej 189 chorych z zespołem stopy cukrzycowej podzielonych na pięć podgrup, a grupę kontrolną stanowiło 39 chorych bez cukrzycy z miażdżycowym owrzodzeniem stopy. Opisano kryteria włączenia i wyłączenia do badania. Analizie poddano efekty rocznej terapii, jak wyleczenie, utrzymywanie się owrzodzenia, amputacja czy zgon. Zadania realizowano uwzględniając czterdzieści parametrów klinicznych, demograficznych, farmakologicznych, zabiegowych i laboratoryjnych. Opisano poszczególne rodzaje leczenia. Dane poddano analizie statystycznej. Należy podkreślić wkład autora w rozwój metodologii, mianowicie wprowadził skalę opisującą lokalizację owrzodzeń, co ma znaczenie przy opisie efektu klinicznego leczenia. Podał również własną oryginalną skalę oceny drożności tętnic na różnych poziomach ukrwienia, przydatną do planowania zabiegu angioplastyki. Ponadto opracował tabelę opisującą stan tętnic kończyny dolnej z obecnością owrzodzenia na stopie, wprowadził 4-stopniową skalę typu zabiegu angioplastyki i skalę rozległości zabiegu wewnątrznaczyniowego prowadzonego na 1-4 tętnicach. Część metodyczna jest dobrze opisana, szczególnie cenny jest wkład autora w opracowanie metodyki opisu stanu chorobowego i podejścia do terapii.

W opisie wyników podano najpierw charakterystykę pacjentów z cukrzycą i miażdżycą zarostową, następnie wyniki morfologii krwi obwodowej, gdzie stwierdzono niedobory hemoglobiny wskazujące na anemię. Spośród parametrów biochemicznych krwi stwierdzono zwiększoną aktywność ASPAT i poziom glikemii. Spośród chorób towarzyszących istotnymi okazały się nikotynizm i przebyta angioplastyka wieńcowa. W cukrzycy najniższą drożność tętnic zaobserwowano we wszystkich tętnicach poniżej kolana, a w miażdżycy w tętnicy udowej powierzchownej. Poza angioplastyką i implantowaniem stentów stosowano leczenie hipolipemizujące z użyciem statyn oraz leczenie przeciwkrzepliwie i przeciwplatekcyjne z użyciem między innymi kwasu acetylosalicylowego i kłopidogrelu, czy heparyny. Wykazano, że leczenie metforminą zmniejszało prawdopodobieństwo śmierci o 5,714 razy. Ponadto wykazano, że amputacja była rzadziej potrzebna przy terapii sulfonilomocznikiem i statynami, ale nie mieszkankami insuliny. Wykazano, że po 12 miesiącach od zastosowania angioplastyki, ryzyko zgonu na 16 zmiennych parametrów 13 było niekorzystnych, a korzystne było stosowanie metforminy, kłopidogrelu i zabieg nekrektomii (usunięcia części zmian wstecznych). Ryzyko amputacji chorych z cukrzycą typu 2 i zespołem stopy cukrzycowej wiązało się z 12 zmiennymi,

z których korzystne było stosowanie pochodnych sulfonylomocznika i statyn. Odnośnie szansy wyleczenia zmian wstecznych (atrofii, martwicy), istotnych było 11 zmiennych, z których korzystnych było 5 parametrów, mianowicie angioplastyka w zakresie osi biodrowej, stosowanie metforminy, kłopidogrelu i pochodnych sulfonylomocznika oraz przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe. Wyniki tych analiz, z użyciem własnej metodologii, są wartościowe w zakresie leczenia, wdrożeń nowych parametrów oceny skuteczności i aspektów rokowniczych.

W dyskusji omówiono poszczególne parametry w porównaniu do danych z piśmiennictwa odnośnie leczenia zespołu stopy cukrzycowej, jego rokowania, dla grupy badanej cukrzycowej i kontrolnej grupy z miażdżycą zarostową. Dyskusja jest przeprowadzona bardzo dobrze, porównano uzyskane wyniki z danymi opublikowanymi przez kilka innych grup badaczy, poszczególne wyniki są omówione krytycznie, autor umiejętnie podsumowuje uzyskane wyniki, w odniesieniu do piśmiennictwa. Podaje również cztery ograniczenia swojej pracy, trafnie wyznaczając jednocześnie perspektywy dalszych badań. Opracowane metody opisu stanu klinicznego okazały się bardzo przydatne w analizie procesu leczenia i wyznaczania parametrów rokowniczych. Opracowanie metod jak zwykle daje narzędzia do dalszych badań i tutaj wkład autora w tym zakresie jest znaczący. Odnośnie problemów związanych z infekcjami mam kilka pytań, po pierwsze o zakażenia promieniowcami, patogenami środowiskowymi, grupą drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych, wolno namnażających się, trudnych do identyfikacji, diagnostyki i leczenia, czy są dane epidemiologiczne w tym zakresie zespołu stopy cukrzycowej. Czy jest brana pod uwagę fagoterapia zakażeń bakteryjnych, jakie są dane na ten temat i perspektywy w leczeniu stopy cukrzycowej. Ponadto, biorąc pod uwagę markery glikacji, jaka jest opinia Kandydata na temat opisanego kilka lat temu (Sci. Rep. 2021, 11(1): 2940) nowego produktu glikacji jako wczesnego markera uszkodzenia tkanki.

Nie mam uwag krytycznych do pracy, błędy literowe są nieliczne, stosowanie odstępniaka powinno być konsekwentne. Tytuł jest zgodny z treścią pracy. W pracy niektóre wyniki zaprezentowano zarówno w tabelach jak i graficznie, co uważam za dozwolone gdy ułatwia prezentację i śledzenie treści pracy. Na stronie 34 powinno być „poziomem” zamiast „stężeniem” glikemii, w całym tekście lepiej „liczba” niż „ilość” chorych, pacjentów, w tekście lepiej „rokowaniem” lub „prawdopodobieństwem” niż „szansą” śmierci.

W podsumowaniu należy podkreślić, że praca jest wartościowa, badania zostały prawidłowo zaplanowane i wykonane, praca wnosi oryginalny wkład do wiedzy o leczeniu stopy cukrzycowej, dostarczając informacji przydatnych do leczenia i rokowania. Autor wykazał się

znajomością właściwie wykorzystanego piśmiennictwa, na uwagę zasługuje bardzo dobre wykorzystanie danych klinicznych i metod badań statystycznych.

Uważam, że rozprawa doktorska lekarza Edwina Kuźnika jest pracą oryginalną i spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65 poz 595, z późn. zm.). Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie tej pracy doktorskiej i dopuszczenie lekarza Edwina Kuźnika do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Immunologii Chorób Zakaźnych
Andrzej Gamin
Prof. dr hab. Andrzej Gamin