

## Ocena rozprawy doktorskiej

lek. Agnieszki Majer-Łobodzińskiej

p.t.: "Powikłania sercowo-naczyniowe i przyczyny zgonów u chorych z zespołem stopy cukrzycowej"

W ostatnich latach obserwuje się wyraźny wzrost zachorowań na cukrzycę, a szczególnie t.2. Pomimo postępu wiedzy na temat patogenezы i zasad jej leczenia czas przeżycia chorych na cukrzycę pozostaje znacznie krótszy niż u niechorujących na cukrzycę. Ocenia się, że zespół stopy cukrzycowej (ZSC) występuje u około 5-25% chorujących na cukrzycę. Owrzodzenie stopy nie dość, że pogarsza jakość życia, to w dodatku istotnie je skraca. Stąd podjęcie przez Doktorantkę tematu oceny powikłań sercowo-naczyniowych i przyczyn zgonów u chorych z ZSC stanowi ambitne i ważne klinicznie wezwanie.

Przedłożona mi do oceny rozprawa liczy łącznie 149 stron z podziałem na tradycyjne rozdziały.

Wstęp stanowi staranne opracowanie dotychczasowej wiedzy dotyczącej zespołu stopy cukrzycowej, jej etiopatogenezy, częstości występowania, stopnia zaawansowania, rokowania. Doktorantka szerzej omawia czynniki ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych u osób obciążonych tym zespołem.

Cel pracy został przedstawiony w sposób konkretny i szczegółowy.

Materiał i metoda: badania wykonano u 89 pacjentów z ZSC, u 32 chorych na cukrzycę bez tego zespołu i u 30 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną. U wszystkich pacjentów przed przystąpieniem do badań przeprowadzono badanie przedmiotowe, pobrano krew do oznaczeń laboratoryjnych i wypełniono ankietę uwzględniającą dane demograficzne, czas trwania cukrzycy, obecności i stopnia zaawansowania nefropatii, polineuropatii, retinopatii, chorób sercowo-naczyniowych w tym nadciśnienie tętnicze, chorobę niedokrwienną serca, niewydolność krążenia, przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, przebytych ostrych zespołów wieńcowych lub udarów mózgowych, obecność przewlekłych chorób nerek, obciążeń rodzinnych cukrzycą bądź chorobami sercowo-naczyniowymi, palenie papierosów, stosowane leczenie. W badaniu przedmiotowym uwzględniano: wagę, wzrost, badanie tętna w kończynach dolnych i górnych, badanie czucia dotyku, czucia wibracji, czucia bólu, czucia temperatury, ocenę owrzodzenia stopy wg klasyfikacji PEDIS, badanie doppler-duplex tętnic kończyn dolnych. Na badania laboratoryjne składało się oznaczenie morfologii krwi, stężenia sodu, potasu, wapnia i fosforanów, glukozy, OB., CRP, prokalcytoniny, kreatyniny, eGFR, kwasu moczowego, hemoglobiny glikowanej, lipidogramu, stężenia fibrynogenu, d-dimerów, czynnika von Willebranda, czynnika tkankowego, inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI) i stężenie trombospondyny (TSP-1) a także albuminurię. Z badań obrazowych wykonywano rtg kości stóp do oceny obecności osteolizy, rtg podudzi do wykazania obecności zwapnień w tętnicach, usg doppler-duplex dla wykazania zwężenia lub niedrożności w segmencie aortalno-biodrowym, udowo-podkolanowym i obwodowym. Badania powtórzono po 9-12 miesiącach.

Analizy statystyczne : przeprowadzono niezwykle szczegółowo za pomocą programów Python i STATISTICA 12 .Analizom poddano dane uzyskane dla całej badanej populacji i dla poszczególnych grup . Następnie analizowano różnice między poszczególnymi grupami , a mianowicie między chorymi ,którzy zmarli w trakcie amputacji vs chorzy , którzy przeżyli okres obserwacji , następnie między chorymi po amputacji a leczonymi zachowawczo , między chorymi ,którzy przeżyli w trakcie obserwacji incydenty sercowo-naczyniowe a nie obciążonymi takimi incydentami.

Wyniki badan przedstawiono w 18 tabelach i 22 rycinach . W tabelach Doktorantka porównywała uzyskane parametry u osób z cukrzycą z ZSC do chorych na cukrzycę bez tego zespołu .Zwraca uwagę częstsze występowanie ZSC u mężczyzn w porównaniu do kobiet mimo podobnego wieku . Wśród badanych dominował t.2 cukrzyca .Ciekawym dla mnie było stwierdzenie częstszego występowania ChNS u osób z cukrzycą bez ZSC i częstszego występowania retinopatii u osób z ZSC.

W badaniach biochemicznych Doktorantka wykazała u chorych z ZSC wyższe stężenia parametrów zapalnych : OB. , CRP , większą liczbę leukocytów i płytek krwi i niższe wartości hemoglobiny a także wyższą albuminurię w porównaniu do osób bez ZSC . Z badanych wskaźników krzepnięcia/fibrynolizy stwierdzono u chorych z ZSC wyższe stężenia czynnika tkankowego(TF) i inhibitora szlaku czynnika tkankowego(TFPI) , wyższe stężenia czynnika von Willebranda , fibrynogenu i d-dimerów niż u chorych na cukrzycę bez ZSC . Porównując wskaźniki korelacji u chorych z ZSC wykazano dodatnie zależności między parametrami ostrej fazy (liczbą leukocytów ,OB ,CRP i fibrynogenem) .Stężenie prokalcytoniny u tych chorych wykazywało korelację jedynie ze stężeniem d-dimerów .Najsilniejszy związek stwierdzono między stężeniem TFPI a wykładnikami procesu fibrynolizy a także z parametrami funkcji nerek (stężenie kreatyniny i eGFR) .Z innych badanych parametrów wykazano dodatnią korelację między vWF a parametrami ostrej fazy . Również u chorych na cukrzycę bez ZSC wykazano dodatnią korelację między wskaźnikami zapalnymi (OB , CRP i fibrynogenem),a także między stężeniem hemoglobiny a parametrami funkcji nerek i stężeniem cholesterolu całkowitego i między stężeniem TF a TFPI , stężeniem D-dimerow a TF oraz stężeniem TFPI a stężeniem vWF. Stężenie TSP-1 wykazywało ujemną korelację ze stężeniem D-dimerów , CRP i hemoglobina i także ujemną korelację między stężeniem TF a stężeniem hemoglobiny , ilością płytek krwi a dodatnią korelację z OB. U osób zdrowych nie wykazano żadnych istotnych korelacji między poszczególnymi parametrami.

Spośród chorych z ZSC w czasie obserwacji zmarło 26.7% , najczęstszą przyczyną śmierci były powikłania sercowo-naczyniowe (OZW , niewydolność krążenia ,TIA/udar , rewaskularyzacja tętnic wieńcowych , tętnic kończyn , tętnic szyjnych) . Zgony wystąpiły u osób starszych ,wykazanych przewlekłym niedokrwieniem kończyn dolnych ,przewlekłą chorobą nerek wymagającą dializoterapii. Zgony wystąpiły u pacjentów z ZSC o etiopatogenezie niedokrwiennej i neuropatycznej , z wykazanymi zmianami miażdżycowymi tętnic w segmencie udowo-podkolanowym i obwodowym . Dużym czynnikiem ryzyka zgonu było przebycie amputacji kończyny dolnej ,wystąpienie OZW , przebycie udaru niedokrwiennego i rozpoznanie sepsy .U osób ,które zmarły w badaniach biochemicznych stwierdzano wyższe stężenia w surowicy prokalcytoniny , kreatyniny , eGFR poniżej 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, a także podwyższone stężenia TFPI, vWF i D-dimerów . Spośród osób z ZSC prawie połowa wymagała amputacji kończyny , charakteryzował ich starszy wiek ,częściej mieli cukrzycę t.2 ,wyższy stopień zaawansowania ZSC w skali PEDIS . Osoby wymagające amputacji miały wyższe stężenia CRP , OB i cWF i niższe eGFR.

W trakcie obserwacji chorych z ZSC u 25 wystąpiły objawy niewydolności serca , u 20 wykonano przezskórną plastykę tętnic kończyn dolnych , 6 osób przeżyło OZW leczony inwazyjnie , u 1 osoby wykonano CABG i u 9 osób miały miejsce incydenty niedokrwienia CUN. Osoby z ZSC mające powikłania sercowo-naczyniowe w porównaniu z osobami bez tych powikłań charakteryzował starszy



wiek , współistnienie nadciśnienia tętniczego , przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializoterapii.

Analiza statystyczna przeżycia wykazała , że w grupie osób z ZSC 83.4% przeżyło ponad rok . Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia 12 miesięcy wynosi 86.6% .W grupie chorych z cukrzycą be ZSC w okresie 12 miesięcznej obserwacji nie stwierdzono zgonów.

Doktorantka dodatkowo przeprowadziła analizę prawdopodobieństwa przeżycia dla poszczególnych typów etiopatogenetycznych ZSC . I tak szacowane prawdopodobieństwo przeżycia pierwszego roku wynosi 74.5% , 66.2% -drugiego roku i 29.8% trzeciego roku od czasu hospitalizacji z powodu ZSC o etiologii niedokrwiennej . Dla ZSC o etiologii mieszanej przeżycie roczne szacowane jest 84.4% , dwuletnie 55.8% , trzyletnie -55.8% . Najlepsze rokowania mają chorzy z ZSC o etiologii neuropatycznej : prawdopodobieństwo przeżycia roku wynosi 96.4% , 2 lat-89% a 3 lat 76.3%.

Wykazano , że czynnikami rokowniczymi w prognozowaniu czasu przeżycia u chorych z ZSC są : rozpoznanie przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych , dializoterapia ,obecność zmian miażdżycowych w segmencie udowo-podkolanowym i dystalnym , przebyte amputacji , ostrego zespołu wieńcowego , incydentu mózgowego , rozpoznanie sepsy oraz neuropatyczny lub niedokrwienny ZSC.

Rozdział Podsumowanie wyników i dyskusja . Doktorantka analizuje wyniki swoich badań odnosząc się do uzyskanych przez innych autorów zwracając przy tym uwagę , że niewiele jest badań zajmujących się problemem ustalenia przyczyn wysokiej śmiertelności wśród pacjentów ze stopą cukrzycową . Autorka szczegółowo omawia poszczególne czynniki ryzyka zgonu uwzględniane przez klinicystów. Poddaje dogłębnej analizie poszczególne przyczyny zgonów u badanych przez siebie pacjentów. Sposób przeprowadzenia dyskusji wskazuje na gruntowną znajomość poruszanego przez siebie problemu.

Z uzyskanych wyników wyciąga 6 wniosków ściśle wynikających z przeprowadzonych badań.

Przedłożony mi egzemplarz zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim.

Piśmiennictwo liczy 245 pozycji głównie anglojęzycznych ,w tym 12 krajowych.

Na 6 stronach przedstawiono wzory kwestionariuszy wypełnianych przed rozpoczęciem badań i po okresie obserwacji .

Podsumowanie . Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lek.Agnieszki Majer-Łobodzińskiej „Powikłania sercowo-naczyniowe i przyczyny zgonów u chorych z zespołem stopy cukrzycowej” stanowi bardzo dokładne , wyjątkowo wnikliwe i staranne opracowanie podjętego problemu . Sposób przedstawienia świadczy o rzetelnej wiedzy z zakresu angiologii , kardiologii i diabetologii .Badania zostały wykonane u 121 chorych na cukrzycę , z których 89 osób miało ZSC i dodatkowo 30 osób zdrowych .Ta ostatnia grupa jest dyskusyjna ,bo czemu miała służyć ,domyślać się można ,że dla ustalenia norm niektórych wskaźników biochemicznych.

Doktorantka u wszystkich pacjentów analizowała liczne parametry hemostazy , wskaźników zapalnych ,wykładników funkcji nerek , badania obrazowe tętnic kończyn dolnych wraz z badaniem przedmiotowym ,a u pacjentów z ZSC za pomocą skali PEDIS ocenę ukrwienia , wielkość i głębokość owrzodzenia , nasilenie zakażenia i obecność neuropatii czuciowej . Wykazała , że ZSC jest istotnym czynnikiem ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych . Z ocenianych wskaźników biochemicznych do prognozowania ryzyka zgonu u chorych ze stopą cukrzycową mogą być

wykorzystane stężenia d-dimerów ,inhibitor szlaku czynnika tkankowego(TFPI) ,czynnik von Willebranda , stężenie prokalcytoniny , fosforanów , kreatyniny i eGFR .Dla oceny ryzyka amputacji kończyny mogą być brane pod uwagę parametry stanu zapalnego( OB,CRP) , wartość eGFR , stężenie czynnika von Willebranda oraz sumaryczna punktacja w skali PEDIS . Do prognozowania ryzyka zdarzeń sercowo - naczyniowych u chorych ze stopą cukrzycową przydatne według Autorki badań jest oznaczenie eGFR i czynnika von Willebranda . Na wyciągnięcie takich wniosków pozwoliły zastosowane w analizie statystycznej liczne , wyszukane metody informatyczne .

Reasumując nie ulega wątpliwości , że Doktorantka z postawionego sobie ambitnego celu wywiązała się znakomicie wykonując olbrzymią pracę w czasie realizacji badań i podczas obliczeń statystycznych ogromnej ilości parametrów.

„ Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 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.)”

Biorąc pod uwagę znaczenie kliniczne uzyskanych danych ,a także ogrom pracy włożonej przez lek. Agnieszkę Majer-Łobodzińską w realizacji badań ,w mojej ocenie praca doktorska „Powikłania sercowo-naczyniowe i przyczyny zgonów u chorych z zespołem stopy cukrzycowej” zasługuje na wyróżnienie.

*W. Paweł*