

Prof. dr hab. Agata Stanek
Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych,
Angiologii i Medycyny Fizykalnej
Śląski Uniwersytet Medyczny
Wydział Nauk Medycznych w Zabrze
ul. Batorego 15
41-902 Bytom

Bytom, 25.11.2020

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Majer-Łobodzińskiej
pt. „Powikłania sercowo-naczyniowe i przyczyny zgonów u chorych
z zespołem stopy cukrzycowej”**

Promotor: dr hab. Izabela Gosk-Bierska

Podstawę opracowania recenzji przez mnie stanowi otrzymane pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Prof. dr hab. Grzegorza Mazura nr RN-BM/1467/2020 z dnia 29.10.2020 i przekazana rozprawa doktorska

ONZ uznało cukrzycę jako pierwszą chorobę niezakaźną za epidemię XXI wieku. Szacuje się, że w 2030 roku liczba chorych na cukrzycę wzrośnie do 552 mln. W Polsce na cukrzycę choruje 3 mln osób, z czego 1mln ludzi jest niezdiagnozowanych. Zespół stopy cukrzycowej (ZSC) należy do przewlekłych powikłań cukrzy. Ryzyko rozwoju ZSC u przewlekle chorych na cukrzycę wynosi 25% w ciągu ich życia. Najgroźniejszym powikłaniem ZSC jest amputacja kończyny dolnej, która często prowadzi do kalectwa i inwalidztwa chorego. Szacuje się, że od 5 do 15% przypadków z ZSC wymaga amputacji kończyny. Duże amputacje kończyn dolnych stanowią aż 50% amputacji u chorych z cukrzycą. Ponadto 50% pacjentów z cukrzycą będzie miało kolejną amputację w ciągu 5 lat, a co więcej 50% pacjentów z ZSC umrze w ciągu 5 lat.

W Polsce występowanie dużych nieurazowych amputacji kończyn dolnych u chorych z cukrzycą w latach 2009-2012 miało trend wzrostowy od $9,71 \pm 1,92$ do $11,96 \pm 1,88$ na 100 tysięcy mieszkańców. Ponadto należy podkreślić, że co druga duża nieurazowa amputacja w Polsce w tym okresie była wykonywana właśnie

u chorego na cukrzycę. Tak więc ZSC stanowi nie tylko istotny problem społeczny, ale również medyczny. Stąd wybór tematu pracy Doktorantki uważam za aktualny i uzasadniony.

Praca napisana jest poprawnie pod względem formalno - językowym, stylistycznym. Dysertacja liczy 149 stron i zawiera ona typowe rozdziały charakterystyczne dla pracy doktorskiej. Składa się z wstępu, celów i założeń pracy, materiału i metod badań, wyników, podsumowania wyników i dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim oraz angielskim, spisu rycin i tabel, wykazu piśmiennictwa oraz aneksu zawierającego wzory zastosowanych kwestionariuszy. Proporcje na poszczególne rozdziały zostały należycie wyważone. Dysertacja poprzedzona jest wykazem najczęściej stosowanych skrótów.

„Wstęp” napisany jest zwięźle, logicznie i bardzo przystępnie. Jest dobrym wprowadzeniem czytelnika w pryncypia problematyki rozwiniętej w dalszej części pracy. We „Wstępie” Doktorantka wyczerpująco przedstawiła czynniki etiopatogenetyczne ryzyka rozwoju stopy cukrzycowej (ZSC) oraz czynniki ryzyka zgonu chorych z ZSC

Cele pracy zostały trafnie określone i jasno sformułowane pod postacią:

1. Ocena wpływu makro- i mikroangiopatii, nefropatii, neuropatii cukrzycowej oraz zakażenia na wystąpienie powikłań sercowo-naczyniowych, amputacji i zgonu u chorych z ZSC z uwzględnieniem podziału na ZSC: neuropatyczny, niedokrwienno- neuropatyczny.
2. Analiza wybranych laboratoryjnych wykładników procesu hemostazy, procesu zapalnego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej jako ewentualnych czynników prognostycznych dla incydentów sercowo-naczyniowych, amputacji i zgonu w wyżej wymienionych typach ZSC.

Rozdział „Materiał i metody” zawiera wszelkie konieczne informacje nie dla zorientowania się w sposobie przeprowadzania badania. Doktorantka zastosowała odpowiednie i nowoczesne metody diagnostyczne gwarantujące rzetelność uzyskanych wyników.

Podkreślenia wymaga fakt, że badania zostały wykonane w ramach grantu promotorskiego STM C100.16.010. Na przeprowadzenie badań Doktorantka

uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Badaniem Doktorantka objęła pacjentów z rozpoznaniem ZSC hospitalizowanych w Klinice Angiologii, Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu w latach 2014-2018. Do badań zakwalifikowano 89 chorych z rozpoznaniem ZSC, 32 chorych z cukrzycą bez rozpoznanego ZSC oraz grupę kontrolną 30 zdrowych osób- bez rozpoznanej choroby przewlekłej, w tym sercowo-naczyniowej, nie stosujących na stałe żadnych leków. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. U chorych włączonych do badania zostały wykonane badanie kliniczne, badania laboratoryjne, badanie duplex-doppler tętnic kończyn dolnych. W grupie chorych z ZSC wykonano ponadto badanie mikrobiologiczne wymazu z owrzodzeń i Rtg stóp.

W czasie pierwszego badania została przeprowadzona ankieta dotycząca danych demograficznych, czas trwania cukrzycy, obecności i zaawansowania jej powikłań- nefropatii, retinopatii, polineuropatii, towarzyszących chorób sercowo naczyniowych: nadciśnienia tętniczego, przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, przebytych zawałów mięśnia sercowego lub incydentów mózgowych (TIA, udar niedokrwienny), wywiadu nikotynowego, obecności przewlekłej choroby nerek, obciążeń rodzinnych cukrzycą i chorobami sercowo-naczyniowymi oraz stosowanego leczenia.

Jako okres obserwacji przyjęto czas od chwili hospitalizacji do czasu ostatniego badania kontrolnego/ hospitalizacji/ zgonu. Follow up wynosił od 9 do 44 miesięcy.

Na podstawie badania klinicznego i dokumentacji medycznej Doktorantka wyodrębniła następujące dane do analizy:

1. Na podstawie badania podmiotowego: kliniczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: wiek, płeć, wywiad dotyczący nikotynizmu (liczba lat palenia i liczba papierosów wypalanych dziennie - na tej podstawie obliczano tzw. paczkołata: iloczyn obydwu danych /20), wywiad obciążeń rodzinnych w kierunku cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych oraz amputacji, choroby współistniejące (choroba niedokrwienności serca z przebyłym zawałem lub bez, przebycie incydentów mózgowych- udaru niedokrwiennego lub TIA, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, przewlekłe niedokrwienie kończyn

dolnych, przewlekła choroba nerkowa, obecność i zaawansowanie powikłań cukrzycy (retinopatii, nefropatii, polineuropatii), stosowane leki.

2. Na podstawie badania przedmiotowego: wagę, wzrost, BMI, badanie tętna w kończynach dolnych i górnych, badanie czucia dotyku (badanie czucia nacisku przy zastosowaniu monofilamentu o ucisku 10 g Semmesa-Weinsteina 5.07), badanie czucia wibracji przy pomocy kalibrowanego stroika 128 Hz; badanie czucia bólu (sterylna igła neurologiczna); ocenę czucia temperatury wskaźnikiem TipTherm o 2 zakończeniach — metalowym i plastikowym; ocena kliniczna owrzodzenia wg klasyfikacji PEDIS, badanie duplex-doppler tętnic kończyn dolnych metodą duplex-doppler (badane przy pomocy ultrasonografu GE Healthcare Vivid 7 głowicą liniową 9L-D)

W badaniu Doktorantka posłużyła się modyfikacją skali PEDIS według własnej koncepcji. Zamiast czterostopniowej oceny zaawansowania, każde owrzodzenie opisano za pomocą sumy punktów w poszczególnych kategoriach (P,D,I,S) przyznając 1 punkt za przynależność do 1 stopnia zaawansowania, 2 punkty za stopień 2 itd. Rozległość (E-Extention) owrzodzenia poniżej 0,5cm² oceniano na 1 punkt, adekwatnie: 0,5 cm²-1cm² – 2 punkty, 1cm²-4cm² 3 punkty, powyżej 4cm²- 4 punkty. Minimalna ilość punktów w zmodyfikowanej na użytek badania skali PEDIS wynosiła 5, maksymalna 16.

3. Badania laboratoryjne: morfologia krwi, poziom elektrolitów (sód, potas, wapń całkowity, fosforany nieorganiczne), glukozy, OB, CRP, prokalcytonina, kreatynina, eGRF, kwas moczowy, hemoglobina glikowana, gospodarka lipidowa (LDL-, HDL-cholesterol, cholesterol całkowity, trójglicerydy), wartość albuminurii, stężenie fibrynogenu, D-dimerów, stężenie czynnika von Willebranda (vWF) w osoczu, stężenie czynnika tkankowego (TF) w osoczu, stężenie inhibitora szlaku czynnika tkankowego (TFPI) w osoczu; stężenie trombospondyny-1 (TSP-1) w surowicy;
4. Badania obrazowe: -rtg podudzi: obecność osteolizy udokumentowanej w badaniu radiologicznym kości stóp, obecność zwapnień w naczyniach tętniczych podudzi;
-w usg duplex-doppler: obecność zmian miażdżycowych oraz zwężenie lub niedrożność tętnic w poszczególnych segmentach naczyniowych (aortalno-biodrowym, udowo-podkolanowych, obwodowym).

Uzyskane wyniki poddane zostały właściwie dobranej i przeprowadzonej analizie statystycznej. Wyniki badań zostały przedstawione w postaci starannego opracowania z wykorzystaniem tabel i rycin wraz z ich szczegółowym omówieniem. Praca jest przejrzysta i umożliwia pełną interpretację uzyskanych rezultatów. Należy podkreślić, że zaplanowanie oraz przeprowadzenie badań, a także analiza oraz interpretacja uzyskanych wyników wymagało dużej wiedzy w tym zakresie, z czego Doktorantka wywiązała się wzorowo.

Doktorantka w swojej pracy wykazała w grupie chorych z ZSC istotnie statystycznie wyższe stężenia parametrów zapalnych: OB, CRP oraz większą liczbę leukocytów i płytek krwi, natomiast znamienne niższe stężenie hemoglobiny w porównaniu z grupą chorych bez ZSC. Istotne statystycznie różnice dotyczyły także stężeń TF, TFPI, vWF, fibrynogenu oraz D-dimerów. Analiza współczynnika korelacji w grupie chorych z zespołem stopy cukrzycowej wykazała dodatnie zależności pomiędzy parametrami ostrej fazy (liczbą leukocytów, OB, CRP i fibrynogenem). Najsilniejszy związek Doktorantka stwierdziła pomiędzy stężeniem TFPI a wykładnikami procesu fibrynolizy, parametr ten korelował też z parametrami funkcji nerek: kreatyniną i eGFR oraz ze stężeniem fosforanów. Stężenie vWF korelowało dodatnio z parametrami ostrej fazy (liczbą leukocytów, CRP oraz fibrynogenu).

W trakcie prowadzonej obserwacji w grupie chorych z ZSC zmarły 23 osoby spośród 86 osób, które ukończyły badanie (26,7%). Przyczynami zgonów były kolejno: choroby sercowo-naczyniowe (47,8%), choroba nowotworowa 21,7%, posocznica (13%), niewydolność wątroby (4,3%). U 13% chorych z powodu braku dokumentacji medycznej nie ustalono jednoznacznie przyczyny zgonu.

Doktorantka wykazała, że w grupie chorych z ZSC 83,4 % osób przeżyło powyżej 12 miesięcy. Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia pierwszych 12 miesięcy wynosiło 86,6%- najmniej korzystne rokowanie co do przeżycia dotyczyło chorych z rozpoznaniem ZSC niedokrwiennej (74,5%), a najlepsze prognozy stwierdziła dla chorych z ZSC neuropatycznej: prawdopodobieństwo przeżycia w pierwszym roku wynosiło 96,4%.

Ponadto Doktorantka wykazała, że czynnikami rokowniczymi w prognozowaniu przeżycia u chorych z ZSC są: wiek powyżej 64 rż, rozpoznanie przewlekłego

niedokrwienia kończyn dolnych, dializoterapia, obecność zmian miażdżycowych w segmencie udowo-podkolanowym i dystalnym, przebycie amputacji, incydentu mózgowego, ostrego zespołu wieńcowego lub rozpoznanie sepsy w trakcie obserwacji oraz typ neuropatyczny i niedokrwienno ZSC. Natomiast na podstawie analizy parametrów laboratoryjnych Doktorantka wykazała, że w podgrupie chorych, którzy zmarli istotnie statystycznie wyższe stężenie prokalcytoniny, kreatyniny, fosforanów oraz niższą wartość eGFR, znamienne wyższe stężenia TFPI, vWF oraz D-dimerów w porównaniu do podgrupy chorych, którzy przeżyli okres obserwacji. W czasie obserwacji 56,97% chorych przeżyło amputację, w tym ponad połowa (57,14% tzw dużą amputację powyżej stawu skokowego). Poddając zebrane dane analizie lek. Agnieszka Majer-Łobodzińska stwierdziła, że czynnikami mającymi wpływ na ryzyko amputacji kończyny są: wiek chorego, wartości parametrów stanu zapalnego (OB, CRP), wartość eGFR oraz stężenie vWF. W grupie chorych, u których konieczna była amputacja Doktorantka obserwowała wyższą sumaryczną punktacją w skali PEDIS ocenianą w trakcie kwalifikacji do badania, natomiast obie wyróżnione grupy nie różniły się istotnie pod względem typów etiopatogenetycznych ZSC, dodatkowych obciążeń chorobami sercowo-naczyniowymi oraz obecności powikłań cukrzycy.

W trakcie badania w grupie chorych z ZSC u 45,34% wystąpiły zdarzenia sercowo naczyniowe. Doktorantka wykazała, że czynnikami rokowniczymi w prognozowaniu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z zespołem stopy cukrzycowej są: płeć żeńska, rozpoznanie cukrzycy typu 2, przewlekłego niedokrwienia kończyn, nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca, choroby niedokrwiennej serca oraz przewlekłej choroby nerek. Analizując wyniki oznaczeń badanych standardowych wskaźników laboratoryjnych oraz badanych parametrów krzepnięcia w obu podgrupach lek. Majer-Łobodzińska obserwowała w podgrupie chorych, którzy w trakcie obserwacji rozwinęli powikłania sercowo-naczyniowe istotnie statystycznie wyższe stężenie parametrów związanych z funkcją nerek: kreatyniny, fosforanów oraz niższe wartości eGFR. W tej grupie chorych wykazała także znamienne wyższe stężenie vWF.

Z obowiązku recenzenta podaję również moje uwagi krytyczne, które nie wpływają na wysoką wartość pracy:

- W metodyce oznaczeń wyników laboratoryjnych podać jednostki

- Podpisy rycin powinny pod ryciną
- Warto by sprecyzować w tabeli nr 10 (str 62) jakie zmiany miażdżycowe stwierdzano u badanych chorych: ile osób miało całkowitą okluzję, zwężenia hemodynamiczne $\geq 70\%$, miażdżycę wielopoziomową.
- Dysponując tak dużą ilością wyników warto by najważniejsze z nich dla przejrzystości podsumować w dodatkowym podrozdziale poprzedzającym dyskusję.

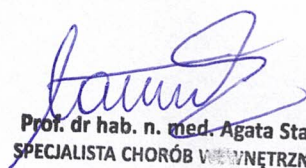
Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja szeroko omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych badaczy zaangażowanych w tę problematykę oraz bogata jest w przemyślenia o znaczeniu praktycznym.

Z rezultatów przeprowadzonego badania Autorka wyciągnęła słuszne wnioski przydatne w podejmowaniu działań dla opracowania przyszłych strategii postępowania w zapobieganiu rozwojowi ZSC i mających na celu zmniejszenie amputacji, zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów u chorych z zespołem stopy cukrzycowej. Brakuje jednak wniosku głównego podsumowującego uzyskane wyniki.

Przegląd piśmiennictwa opracowany został w oparciu o 245 pozycje literaturowe dobrze dobrane i zacytowane, w większości z ostatnich lat. Doktorantka posiada dużą znajomość literatury przedmiotu.

Przystępując do oceny całości stwierdzam, że praca lek. Agnieszki Majer-Łobodzińskiej stanowi wartościowy i nowatorski dorobek naukowy. Przedstawione uwagi krytyczne wyrażone w niniejszej recenzji nie wpływają na moją wysoką ocenę rezultatów przedstawionych w pracy. Rozprawa posiada nowatorski i praktyczny charakter, wnosząc istotne informacje o czynnikach ryzyka predykcji zgonu i konieczności amputacji u chorych z zespołem stopy cukrzycowej. Praca jest spójna, poprowadzona logicznie z bardzo szerokim tłem aktualnej wiedzy, bardzo dobrym warsztatem laboratoryjnym. Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Agnieszki Majer-Łobodzińskiej spełnia warunki kryteriów wyznaczonych przez aktualnie obowiązujące przepisy określone art.187 ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020 poz.85 z późn.zm), w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o przyjęcie dysertacji pt. „Powikłania sercowo-naczyniowe i przyczyny zgonów u chorych z zespołem stopy cukrzycowej” jako rozprawy doktorskiej,

dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu na stopień doktora nauk medycznych. Jednocześnie wobec innowacyjności i dużej wartości merytorycznej pragnę wystąpić z wnioskiem o wyróżnienie pracy.



Prof. dr hab. n. med. Agata Stanek
SPECJALISTA CHOROBY WĘTRZNYCH,
ANGIOLOGII, BALNEOLOGII
I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
2711734