

Dr hab. med. Wojciech Myśliński
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Ocena rozprawy doktorskiej lekarz Melanie Victorii Wielickiej pt. "Ocena makrokrążenia i mikrokrążenia skórno u dzieci z cukrzycą typu 1 i autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy".

Schorzenia przebiegające z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, takie jak cukrzyca typu 1 i cukrzyca typu 2, stanowią ogromne wyzwanie epidemiologiczne dla światowej medycyny. Pomimo obserwowanego w ostatnich dziesięcioleciach wzrostu liczby zachorowań na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży, co ma niewątpliwą związek z epidemią otyłości, cukrzyca typu 1 pozostaje nadal najczęstszym typem cukrzycy w najmłodszych grupach wiekowych. W ciągu półtorej dekady zachorowalność na cukrzycę typu 1 w Polsce wzrosła z 5.4 do 17.7 przypadków na 100 tys. Ostre powikłania cukrzycy typu 1 są częstą przyczyną hospitalizacji w trybie pilnym, ale prawdziwe wyzwania dotyczą prewencji odległych następstw cukrzycy, w tym głównie makro- i mikroangiopatii. Z punktu widzenia pacjenta istotne, poza zauważalnym już efektem w postaci wydłużenia czasu trwania życia chorych z cukrzycą, jest także poprawienie jakości życia, co wiąże się z prewencją przedwczesnego rozwoju szeroko rozumianych powikłań sercowo-naczyniowych, będących pochodną zarówno procesów patologicznych w zakresie mikro-, jak i makrokrążenia. Dlatego też ocena stanu układu naczyniowego, szczególnie we wczesnym, bezobjawowym okresie

przebiegu cukrzycy, ma kluczowe znaczenie dla wdrożenia prawidłowego, kompleksowego postępowania z osobami dotkniętymi tym schorzeniem.

Cukrzyca typu 1, u podłoża której leżą zaburzenia autoimmunologiczne, w około 1/3 przypadków kojarzy się ze współistnieniem innych schorzeń autoimmunologicznych, np. celiakii, zapalenia błony śluzowej żołądka lub zapaleniem tarczycy. Spośród wyżej wymienionych schorzeń w praktyce klinicznej najczęściej spotykamy się z chorobą Hashimoto, cechującą się obecnością przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie i tyreoperoksydazie i naciekami komórkowymi złożonymi z limfocytów T. Schorzenie to prowadzi do niedoczynności tarczycy i jest najczęstszą przyczyną hipotyreozy u dzieci. Z klinicznego punktu widzenia rozwijająca się w młodym wieku niedoczynność tarczycy prowadzi do zaburzeń metabolicznych, głównie dyslipidemii, co z racji wystąpienia w pierwszych latach życia może prowadzić do przedwczesnego rozwoju zmian miażdżycowych, a tym samym promować rozwój szeregu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W przeprowadzonych badaniach u dziewczynek dotkniętych chorobą Hashimoto wykazano pogrubienie kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych oraz cechy dysfunkcji śródbłonna, zależne od chronicznego stanu zapalnego.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska oparta jest na danych pochodzących z opublikowanych przez Doktorantkę prac dotyczących diagnostyki mikro- i makrokrążenia oraz oceny zaburzeń mikrokrążenia u dzieci z cukrzycą typu 1 i autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. Dorobek naukowy wykorzystany przez Doktorantkę obejmuje 5 prac, w tym 2 prace pogładowe i 3 prace oryginalne. Łączny *Impact Factor* prezentowanych prac wynosi 5.452, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 300 punktów.

W pracy opublikowanej w 2019 roku w *Advances in Dermatology and Allergology* (Postępy Dermatologii i Alergologii), pt. „*Current methods for the assessment of skin microcirculation*” 2019 Autorka dokonała przeglądu metod stosowanych w ocenie mikrokrążenia skórno, takich jak kapilaroskopia, videokapilaroskopia, metody laserowej oceny mikrokrążenia, termografia oraz przezskórny pomiar prężności tlenu (T_{cpO₂}). Zawarte w tej publikacji informacje w wyczerpującym stopniu prezentują fizjologię mikrokrążenia, wskazania do ich stosowania, jak również zalety i ograniczenia diagnostyczne poszczególnych metod. Praca ta, o wysokiej wartości dydaktycznej, stanowi w dorobku Doktorantki doskonały punkt wyjścia do współprowadzenia badań dotyczących mikrokrążenia u dzieci ze schorzeniami metabolicznymi. Praca ta, bogato

ilustrowana, mogłaby być wykorzystana jako rozdział w podręczniku nie tylko dla dermatologów, ale także internistów i angiologów.

Uzupełnieniem części teoretycznej dorobku Doktorantki jest praca dotycząca zastosowania klinicznego Indeksu Pulsacji (Pulsatility Index) w ocenie makrokrążenia. Indeks ten, oceniający sprężystość dużych tętnic, jest stosowany w schematach oceny globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego. W załączonej do rozprawy publikacji pt. „*Clinical application of pulsatility index*”, opublikowanej w Medical Research Journal Doktorantka opisuje metodologię badania Indeksu Pulsacji oraz aplikację tej metody w diagnostyce makrokrążenia u chorych z cukrzycą, malformacjami naczyniowymi, patologią tarczycy oraz obrzękiem mózgu. Interesujące są prezentowane dane dotyczące zmian Indeksu Pulsacji u dzieci z cukrzycą, insulinoopornością, otyłością oraz dysfunkcją nerek.

Omówione powyżej prace stanowiły podstawę do przeprowadzenia badań klinicznych oceniających funkcję mikro- i makrokrążenia w wybranych stanach patologicznych u dzieci. W pierwszej pracy badawczej pt. “*The impact of autoimmune thyroiditis on skin microcirculation in children with non-complicated type 1 diabetes mellitus*”, opublikowanej na łamach Microvascular Research w roku 2019 Autorka wraz ze współautorami poddała badaniom 25 dzieci z cukrzycą typu 1, 25 dzieci z cukrzycą typu 1 współistniejącą z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy oraz 29 dzieci stanowiących grupę kontrolną. Badania mikrokrążenia wykonywano metodą kapilaroskopową z zastosowaniem testów pookluzyjnego przekrwienia (PORH) i testu przekrwienia biernego (okluzji żylniej). Prezentowana praca jest pierwszą, w której ocena kapilaroskopowa u dzieci z cukrzycą dokonywana była metodą analizy ilościowej. Wyniki badań wskazują, że współistniejące autoimmunologiczne zapalenie tarczycy w istotny sposób pogarsza parametry mikrokrążenia u dzieci z cukrzycą typu 1, a zaburzenia te są niezależne od czasu trwania cukrzycy i wieku badanych pacjentów. W zamieszczonej w pracy dyskusji Autorka szeroko omawia problematykę patologii mikrokrążenia u chorych z cukrzycą. W powyższej pracy dyskutowane są także zagadnienia dysfunkcji mikrokrążenia w niedoczynności tarczycy. W konkluzji przeprowadzonych badań Autorka podkreśla, że najbardziej odpowiednim parametrem opisującym mikrokrążenie u dzieci jest względny obszar pokryty kapilarami w warunkach podstawowych. Cytowane w pracy “*The impact of autoimmune thyroiditis on skin microcirculation in children with non-complicated type 1 diabetes mellitus*” pozycje piśmiennictwa są aktualne, w większości publikowane po 2000 roku.

Kolejną pracą oryginalną opublikowaną w 2020 roku w *Physiological Reports* pt. „*Common carotid pulsatility is deteriorated by autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus –A pilot study*” jest praca poświęcona ocenie makrokrażenia w grupie dzieci z cukrzycą typu 1 oraz u dzieci z cukrzycą typu 1 współistniejącą z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy. W badaniach wykorzystano ocenę indeksu pulsacji w tętnicach szyjnych wspólnych oraz tętnicach obwodowych kończyn dolnych i kończyn górnych. W przeprowadzonych badaniach autorzy pracy stwierdzili różnice indeksu pulsacji w grupie dzieci z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy w stosunku do grupy kontrolnej, a opisywane różnice dotyczyły parametrów PI jedynie w tętnicach elastycznych. Autorka w dyskusji podkreśla fakt wpływu wieku na proces wzrostu sztywności naczyń, a obserwowane różnice międzygrupowe tłumaczy ewentualnym wpływem obserwowanej w grupie DM1+AIT dyslipidemii LDL. Należy także podkreślić, że w grupie DM1+AIT stwierdzano najwyższe stężenia trójglicerydów, zarówno w stosunku do grupy kontrolnej, jak i grupy DM1. W konkluzji pracy Autorka stawia pytanie o wskazania do wdrażania terapii hipolipemizującej u dzieci z cukrzycą typu 1 i współistnieniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy.

Ostatnia z prezentowanych w dorobku Autorki prac badawczych, zaakceptowana do druku w *Advances in Dermatology and Allergology* pt. „*Skin oxygenation impairment is associated with increased total cholesterol level in children with short-lasting type 1 diabetes mellitus*” oparta jest na analizie przezskórnego pomiaru prężności tlenu u 51 pacjentów z cukrzycą typu 1, w wieku 8.4-18 lat, bez cech mikro- i makroangiopatii. Badania prężności tlenu wykonywane były w warunkach spoczynkowych oraz w trakcie i po badaniu pookluzyjnego przekrwienia (PORH). Badania wykazały największe nasilenie niedokrwienia w trakcie testu PORH w grupie dzieci z cukrzycą typu 1. Różnic tych nie obserwowano w trakcie badania w warunkach standardowych oraz w okresie *recovery*. Uwzględniając stwierdzaną w grupie DM1 dyslipidemię Autorka w podsumowaniu pracy ponownie stawia pytania o wskazania do wdrożenia agresywnej terapii hipolipemizującej u dzieci z cukrzycą typu 1 w prewencji powikłań mikroangiopatycznych.

Jak wspomniano we wstępie dorobek naukowy Doktorantki obejmuje 5 prac, o łącznym *Impact Factor* 5.452 i punktacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego wynoszącej 300 punktów. Należy podkreślić znaczący procentowy udział Autorki w opublikowanych pracach, wynoszący od 25% do 70%, co świadczy o istotnym zaangażowaniu Doktorantki w proces tworzenia prac. Prace mają charakter spójny, a kalendarz ich publikacji, zawierający na początku

publikacje pogładowe a następnie badawcze, wskazuje na rzetelne przygotowanie się Autorki do prowadzenia badań. Zawarte w ramach dysertacji naukowej publikacje prezentują wysoki poziom merytoryczny, czego najlepszym dowodem jest wysoka pozycja czasopism, w których prace zostały opublikowane.

29 stronicowy komentarz do zamieszczonych prac jest napisany poprawnym językiem, bez błędów stylistycznych, ortograficznych lub interpunkcyjnych i w znakomity sposób ułatwia ogląd dorobku naukowego Doktorantki.

Dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku o dopuszczenie lek. Melanie Victorii Wielickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na wysoki walor naukowy rozprawy i jej oryginalność wnoszę ponadto do Wysokiej Rady Nauk Medycznych wnioski o jej wyróżnienie.

Z poważaniem

Dr hab. med. Wojciech Myśliński

Lublin, 29.01.2021