

Dziekanat  
Wydziału Wojskowo-Leczniczego  
wpłynęło dn. 2016-01-08  
podpis ..... l.dz. ....

Prof. zw. dr hab. med. Romuald Ochotny  
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

### **Recenzja rozprawy doktorskiej pt.**

”Ocena wrażliwości baroreceptorów tętnicznych – wartościowa metoda  
screeningu polineuropatii sercowo - naczyniowej u pacjentów z cukrzycą typu 2”  
autorstwa lek. Emilii Borowik

Tytuł pracy w oczywisty sposób wzbudził moje zainteresowanie, zachęcił do lektury pracy i uzyskania odpowiedzi na pytanie: czy zwrot „wartościowa metoda screeningu” to wniosek czy hipoteza badawcza?

Powikłania cukrzycy w postaci neuropatii sercowo – naczyniowej to ważny problem badawczy i praktyczny klinicznie. Rozpoznanie dysfunkcji, jeszcze przed wystąpieniem jawnych klinicznie objawów, to problem skuteczności i dostępności metod diagnostycznych. Podstawą diagnostyki neuropatii jest ocena reakcji fizjologicznych na określone manewry (bodźce) fizjologiczne (tzw. zestaw testów Ewinga). Inna droga oceny reakcji układu współczulno – przywspółczulnego (głównie) to badanie odruchu z baroreceptorów - określenie ich reakcji na mniej lub bardziej wystandardyzowane bodźce zewnętrzne. Ocena odruchu, raczej wrażliwości (i opóźnienia) baroreceptorów tętnicznych, może być dokonana, i to wydaje się być najbardziej wiarygodne, metodami inwazyjnymi (oczywiste ograniczenie) i nieinwazyjnymi, które są trudne metodycznie a ich rezultaty podlegają licznym zakłóceniom. Oczywiście też, choćby dla osoby praktycznie się nimi zajmującej, że nie są powszechnie stosowane w praktyce.

Tym problemom poświęciła Doktorantka swoją dysertację.

Doktorantka założyła:

- zbadanie przydatności klinicznej badania wrażliwości baroreceptorów tętnicznych w wykrywaniu polineuropatii autonomicznej sercowo-naczyniowej u pacjentów z cukrzycą typu 2,
- ocenę zależności pomiędzy parametrami zmienności rytmu serca a wartością odruchu z baroreceptorów tętnicznych u tych pacjentów,
- ocenę wpływu masy ciała, płci i wieku na wartość odruchu z baroreceptorów.

Cele pracy zostały jasno sprecyzowane.

Do badań włączyła ogółem 60 osób, w tym 48 z cukrzycą typu 2 i 12 bez cukrzycy traktowanych jako grupa kontrolna. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania były prawidłowo określone. Zwraca uwagę znaczący odsetek pacjentów leczonych lekami beta-adrenolitycznymi. Wszystkich poddała trafnie dobranym badaniom dodatkowym. Co istotne, dla rozwiązania postawionych zadań u wszystkich wykonała zestaw testów Ewinga, ocenę odruchu baroreceptorów tętnicznych i zmienność rytmu serca z zapisu holterowskiego EKG. Zastosowała powszechnie przyjęte metody badania odruchu baroreceptorów (metoda pletyzmograficzna).

Polineuropatię sercowo-naczyniową rozpoznała na podstawie testów Ewinga wykorzystując system ProSciCard III. U wszystkich oceniła wrażliwość odruchu z baroreceptorów w pozycji leżącej (L-BRS) oraz stojącej (S-BRS) po 10 minutowej pionizacji metodą pletyzmograficzną przy użyciu aparatu Finometer (FMS Medical System BV). W badanej grupie przeprowadziła również ocenę parametrów analizy czasowej i częstotliwościowej zmienności rytmu serca w oparciu o 24-godzinną rejestrację EKG metodą Holtera.

Polineuropatię autonomiczną sercowo-naczyniową rozpoznała u 24 osób (grupa CAN)). U 24 chorych pomimo rozpoznania cukrzycy nie stwierdziła obecności polineuropatii (grupa non CAN), a grupę kontrolną stanowiło 12 osób bez cukrzycy. Badane grupy były jednorodne pod względem wieku i płci. Nie było różnic w częstości występowania cech takich jak: poziom hemoglobiny glikowanej, częstość palenia tytoniu, obecność nadciśnienia tętniczego, przyjmowanych leków oraz innych podstawowych badań laboratoryjnych.

W grupach badanych wykazała różnicę w wartościach odruchu z baroreceptorów tętniczych. Stwierdziła istotnie niższe wartości BRS w grupie CAN (L-BRS  $6,2 \pm 3,8$ ; S-BRS  $4,4 \pm 3,1$  ms/mmHg) w porównaniu do grupy non CAN (L-BRS  $9,6 \pm 4,4$ ; S-BRS  $6,9 \pm 3,9$  ms/mmHg;  $p=0,009$  dla L-BRS,  $p=0,02$  dla S-BRS) oraz grupy kontrolnej (L-BRS  $13 \pm 3,4$ ; S-BRS  $10,9 \pm 2,6$  ms/mmHg;  $p<0,001$ ).

Wykazała, że wartość parametru  $BRS \leq 7$  ms/mmHg różnicuje chorych z polineuropatią cukrzycową i pacjentów bez tego powikłania, a pole pod krzywą ROC (AUC) dla parametrów L-BRS (AUC=0,714) oraz S-BRS (AUC=0,686) pozwala na identyfikację pacjentów z polineuropatią sercowo-naczyniową wśród chorych z cukrzycą typu 2.

W pracy wykazała znamienne niższe wartości dla niektórych parametrów zmienności rytmu serca u pacjentów z polineuropatią sercowo-naczyniową w stosunku do osób z cukrzycą bez polineuropatii ( LF/HF, SDANN). W grupie pacjentów z polineuropatią cukrzycową i niższymi wartościami parametrów zmienności rytmu stwierdziła również niższe wartości L-BRS oraz S-BRS. Poza tym, wykazała istotną zależność w grupie kontrolnej pomiędzy parametrami SDNN, SDNNI, SDANN a S-BRS.

Wśród pacjentów z cukrzycą z wysokim BMI zauważyła tendencję do niższych wartości BRS, przy czym takiego związku nie zauważono w grupie kontrolnej.

Doktorantka sformułowała 6 wniosków:

1. Badanie BRS jest przydatną metodą w rozpoznawaniu polineuropatii sercowo-naczyniowej u pacjentów z cukrzycą typu 2.
2. Po raz pierwszy ustalono wartość odruchu z baroreceptorów tętnicznych  $BRS \leq 7\text{ms/mmHg}$ , która identyfikuje pacjentów z polineuropatią sercowo-naczyniową spośród osób z cukrzycą typu 2.
3. Wartość odruchu z baroreceptorów tętnicznych odróżnia pacjentów z polineuropatią sercowo-naczyniową od grupy pacjentów bez tego powikłania.
4. Przydatność kliniczna oceny wrażliwości baroreceptorów w pozycji stojącej i leżącej jest podobna.
5. Istnieje zależność pomiędzy wartościami odruchu z baroreceptorów a niektórymi parametrami zmienności rytmu.
6. U pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim BMI istnieje tendencja do niższych wartości BRS w porównaniu do osób szczuplejszych.

Z przywileju recenzenta wymienię uwagi, które nie umniejszają walorów pracy, raczej mogą być podłożem ciekawej dyskusji z Doktorantką.

1. Nie będę wracał do „zawartości” i sformułowania tytułu pracy (hipoteza czy wniosek post factum?).
2. Oczekuję wyjaśnienia: czy zmienność rytmu określana była z rejestracji 24-godzinnej EKG, czy z analizy krótkoterminowej (np. 5-minutowej)?
3. Czy u pacjentów z cukrzycą (i pewnie z neuropatią) występowały kliniczne objawy powikłań?
4. Sądzę, że wniosek 3. można by pominąć, ew. „wzmacniając” wniosek 2.

Na podkreślenie zasługuje wkład pracy konieczny do realizacji badania i to mimo, podkreślanej przez Doktorantkę, małej liczebności badanej grupy.

Rzeczywiście, liczne czynniki zakłócające wyniki poszczególnych prób, niepokoją, ale z drugiej strony, badania nie są wykonywane rutynowo, zwykle osobiście z pełną starannością, co zmniejsza „ogólny błąd metody”.

Dyskusja zawarta w pracy jest bardzo systematyczna, poparta najważniejszymi danymi literatury przedmiotu (z cytowaniem 65 pozycji piśmiennictwa), bez nadmiernej – niepotrzebnej - ekscytacji możliwościami zwiększenia liczby cytowanych publikacji. Może warto by dodać dyskusję nad znaczeniem spostrzeganych zmian parametrów zmienności rytmu serca oraz wpływem stosowanych leków beta-adrenolitycznych (jakich?) na wrażliwość baroreceptorów.

Dysertacja napisana jest z zachowaniem wymogów klasycznej rozprawy naukowej na 76 stronach, starannym językiem a lustracje i schematy graficzne są bardzo dobre (choć brak opisu wartości w Tabeli 2). Poza tym, całość jest bardzo dobra pod względem edytorskim.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Praca jest wzbogaceniem literatury przedmiotu.

Wprowadzenie do rozprawy i omówienie świadczą o wiedzy Doktorantki z zakresu tematu pracy.

**Uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.**

**Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z prośbą o dopuszczenie lek. Emilii Borowik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

*Przemysław, 4.01.2016*

