Lek. Elżbieta Wójcik-Sosnowska

Obiektywizacja oceny zaburzeń mikrokrążenia metodą laserowo-dopplerowską u chorych na cukrzycę typu 1

Streszczenie

Promotor:

dr hab. n. med. Mariusz Jasik

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

Streszczenie

Wstęp

Rozwój medycyny pozwolił na znaczne wydłużenie życia chorych z cukrzycą typu 1, a dzięki zaawansowanym technologiom medycznym pacjenci z cukrzycą mogą żyć w porównywalny sposób do osób bez cukrzycy. Czas trwania życia chorych z cukrzycą typu 1 jest jednak wciąż statystycznie krótszy niż osób bez tej choroby. Technologicznie innowacyjne urządzenia dające możliwość ciągłego monitorowania glikemii w czasie rzeczywistym, zastosowanie stałego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej, terapia wysokiej jakości analogami insuliny ludzkiej pozwalają ograniczyć rozwój tego bardzo groźnego schorzenia. W chwili obecnej jednym z najważniejszych wyzwań dla lekarzy jest dążenie do jak najwcześniejszego wykrycia zmian o charakterze późnych powikłań tej choroby. Celowość wczesnego wykrywania powikłań była powodem znalezienia skutecznych metod i narzędzi diagnostycznych. W ostatnich latach w diagnostyce medycznej zyskuje na popularności ocena zaburzeń mikrokrążenia, w szczególności laserowa przepływometria dopplerowska. Metoda LDF jest stosowana w wielu dziedzinach medycyny, w tym w rozpoznaniu późnych powikłań cukrzycy typu 1. Umożliwia ona wykrycie przewlekłych powikłań o charakterze mikroangiopatii we wczesnym okresie choroby. Wczesne wykrycie zmian o typie mikroangiopatii jeszcze przed ich ujawnieniem klinicznym stanowi szansę na zastosowanie właściwej profilaktyki i leczenia wydłużającego życie.

Cel pracy

Celem głównym pracy jest obiektywizacja oceny zaburzeń mikrokrążenia u chorych z cukrzycą typu 1 z zastosowaniem laserowo-dopplerowskiej techniki pomiaru.

Cele szczegółowe:

- ocena pacjentów z cukrzycą typu 1 pod kątem obecności i oceny stopnia zaawansowania zmian w mikrokrążeniu,
- weryfikacja i porównanie istotności statystycznej parametrów metody dopplerowskiej mierzonej klasycznym urządzeniem laser Doppler oraz parametrów mierzonych urządzeniem laser Doppler do szacowania średniej prędkości i stężenia czerwonych krwinek podczas testu pookluzyjnej reakcji przekrwiennej oraz testu spoczynkowego,
- weryfikacja optymalnej lokalizacji sondy pomiarowej

Materiał i metody

W badaniu udział wzięły 54 osoby, w tym 15 osób zdrowych i 39 chorych z cukrzycą typu 1 rekrutujących się z Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Badania przeprowadzono w latach 2012 i 2013. Badane osoby zostały pogrupowane w 4 grupy. Grupę pierwszą (kontrolną) stanowili zdrowi

ochotnicy. Grupę drugą stanowili pacjenci z cukrzycą typu 1 o krótkim wywiadzie chorobowym, do jednego roku. Grupę trzecią stanowili pacjenci z czasem trwania choroby od jednego roku do 10 lat włącznie. Grupa czwarta obejmowała pacjentów z czasem choroby przekraczającym 10 lat. W części diabetologicznej badania klinicznego przeanalizowano parametry internistyczno-diabetologiczne mające wpływ na wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Ocenie poddano dane pozyskane podczas wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego pacjenta, parametry biochemiczne oraz występowanie późnych powikłań cukrzycowych. Część laserowo-dopplerowska badania przeprowadzona została z wykorzystaniem klasycznego urządzenia laserowo dopplerowskiego do badania reakcji przekrwiennej oraz urządzenia do pomiaru prędkości i koncentracji czerwonych krwinek. Sondy odbierające sygnały laser Doppler umieszczono na palcach lewej dłoni oraz na powierzchni lewej stopy. Pomiary zostały przeprowadzone zarówno dla okresu spoczynkowego, jak i w testach pookluzyjnej reakcji przekrwiennej. Czas trwania pomiaru wynosił 17 minut, w tym 5 minut przed okluzją, 2 minuty okluzji oraz 10 minut po okluzji. Wyniki odczytu urządzeń analizowano dla następujących parametrów: TM (czas od zakończenia okluzji do maksimum reaktywnej hiperemii), MAX_{PF} (maksymalna wartość perfuzji), S_{RF} (średnia prędkość czerwonych krwinek w stanie spoczynku), S_{MAX} (maksymalna prędkość podczas reaktywnej hiperemii), ΔS (różnica między prędkością czerwonych krwinek w maksymalnym ukrwieniu po okluzji i średnią prędkością podczas stanu spoczynku), C_{RB} (stężenie czerwonych krwinek podczas reaktywnej hiperemii). Dla wymienionych powyżej parametrów zastosowano test U Mann-Whitney'a w celu zweryfikowania ich istotności statystycznej.

Wyniki badania diabetologicznego

W wywiadzie lekarskim badanych osób z grupy kontrolnej (osoby zdrowe) nie stwierdzono chorób przewlekłych. Grupa 2 charakteryzująca się krótkim wywiadem chorobobowym wykazała nieprawidłowe parametry wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1. Odnotowano wysoki średni odsetek hemoglobiny glikowanej. Jako przyczynę wysokiego poziomu HbA1c uznano obecność hiperglikemii występującą jeszcze przed momentem postawienia rozpoznania choroby. Zaobserwowano najniższy średni wskaźnik BMI co mogło wynikać z odwodnienia w przebiegu hiperglikemii oraz przewagi procesów katabolicznych wynikających z braku insuliny. Ubytek masy ciała obserwowany był przed postawieniem rozpoznania i wdrożeniem insulinoterapii. W tej grupie nie obserwowano powikłań cukrzycy z uwagi na krótki czas trwania choroby. Grupa 3 ze średnim czasem trwania choroby od 1 roku do 10 lat charakteryzowała się względnie zadowalającymi parametrami wyrównania metabolicznego cukrzycy. Średni odsetek HbA1c był najlepszy spośród wszystkich badanych grup chorych. Wynikało to z kilku czynników, takich jak: stosunkowo młody wiek pacjentów, umiarkowany czas trwania choroby,

dobra edukacja chorych. Wystąpiły powikłania mikroangiopatyczne cukrzycy, podczas gdy powikłań makroangiopatycznych w tej grupie nie stwierdzono. W grupie 3 odnotowano zadowalający wskaźnik BMI oraz prawidłowy profil lipidowy. Grupa 4 to pacjenci z najdłuższym wywiadem chorobowym, dłuższym niż 10 lat. W tej grupie obserwowano podwyższony średni HbA1c. Wyrównanie cukrzycy w grupie 4 było gorsze niż w grupie 3. Wynikało to przede wszystkim z wydłużonej ekspozycji na hiperglikemię. Z tej samej przyczyny odnotowano wyższy niż w grupie 3 średni wskaźnik BMI, średni wskaźnik WHR i obserwowano też występowanie późnych powikłań cukrzycy. W grupie 4 stwierdzono powikłania makroangiopatyczne (niedokrwienie mózgu, zawał mięśnia serca), w odróżnieniu od pozostałych grup, gdzie takie powikłania nie występowały. Powikłania mikroangiopatyczne (retinopatia, nefropatia, neuropatia) wystąpiły u większości pacjentów grupy 4 i było to najczęściej obserwowane zjawisko wśród wszystkich grup badanych.

Wyniki badania laserowo dopplerowskiego

Najbardziej obiektywnym parametrem różnicującym grupy pacjentów zdrowych i chorych weryfikowanym w niniejszym badaniu był parametr S_{RF} czyli średnia prędkość czerwonych krwinek w stanie spoczynku (bez konieczności wywołania okluzji). Parametr ten jako jedyny w sposób istotnie statystyczy różnicował grupy chorych i zdrowych przy badaniu przeprowadzonym zarówno na stopie jak i na ręce. Żaden z pozostałych parametrów, czyli ΔS, S_{MAX} oraz $C_{\%}$ w odróżnieniu od S_{RF} nie był jednak statystycznie istotny dla badania w obu lokalizacjach, czyli zarówno dla ręki i stopy. Istotność statystyczną dla ΔS, S_{MAX} oraz $C_{\%}$ uzyskano wyłącznie w jednej lokalizacji, podczas gdy badanie w drugiej lokalizacji nieskutecznie różnicowały porównywane grupy. Badania sygnału ukrwienia klasycznym instrumentem laser Doppler wykazały, że żaden z dwóch parametrów testu okluzji, czyli TM i $MAX_{\%}$ nie był istotny statystycznie zarówno w badaniu wykonanym w zakresie kończyny dolnej jak i górnej.

Omówienie

Z czasem trwania cukrzycy typu 1 pojawiają się późne powikłania o charakterze mikroangiopatii spowodowane ekspozycją tkanek na hiperglikemię. Badanie wykazało, że przez pierwsze 10 lat trwania choroby nie obserwuje się zwiększonej częstości występowania powikłań makroangiopatycznych wśród pacjentow chorych na cukrzycę typu 1, natomiast w okresie dłuższym niż 10 lat trwania cukrzycy typu 1 takie powikłania występują u większości badanych pacjentów. Powikłania mikroangiopatyczne wystąpiły już u chorych powyżej 1 roku trwania cukrzycy, przy czym im dłuższy czas trwania choroby tym więcej powikłań tego typu. Istotne jest regularne kontrolowanie przebiegu choroby zarówno pod kątem wyrównania metabolicznego cukrzycy jak i wczesnych rozpoznań późnych powikłań cukrzycy typu 1 w celu

zapobiegania powstania lub wczesnego rozpoznania powikłań. Aby to osiągnąć poszukiwane są nowe narzędzia i metody diagnostyczne. Jedną z nich, o dobrej skuteczności w rozpoznawaniu zaburzeń mikrokrążenia jest przepływometria laserowo-dopplerowska. Metoda ta jest wykorzystywana do weryfikacji sygnałów w teście pookluzyjnej reakcji przekrwiennej oraz w teście spoczynkowym. Wykazano, że wyniki dla pomiarów wykonanych urządzeniem do szacowania średniej prędkości czerwonych krwinek metodą laser Doppler (zarówno w stanie spoczynkowym lub pookluzyjnym) w grupie kontrolnej i grupie chorych są istotne statystycznie. Wynik ten sugeruje, że do oceny zaburzeń mikrokrążenia u chorych z cukrzycą typu 1 wystarczające są pomiary rozkładu prędkości w spoczynku. W ten sposób proponowana metoda pozwala zmierzyć statystycznie istotny parametr bez przeprowadzania testu prowokacyjnego. Ta zaleta techniki rozkładu prędkości laserowej przepływometrii dopplerowskiej może uprościć proces pomiarowy, w którym badanie okluzyjne nie jest konieczne. Ponadto, biorąc pod uwagę, że proponowana metoda dostarcza wartości prędkości w jednostkach bezwzględnych (mm/s), interpretacja danych zebranych za pomocą urządzenia laser Doppler jest uproszczona. Metoda ta nie wymaga zmiany konstrukcji układu pomiarowego. Jest to nadal ta sama technika sprzętowa i pomiarowa, która dostarcza dodatkowych informacji na temat rozkładu prędkości krwinek czerwonych, poza klasycznym sygnałem perfuzji. Testy wykazały, że wyłącznie dla parametru średniej prędkości czerwonych krwinek w stanie spoczynku nie jest istotna lokalizacja optod, podczas gdy dla pozostałych parametrów lokalizacja optod (kończyna dolna lub górna) ma znaczenie dla pozyskania wiarygodnych wyników.

Wnioski

1. U osób ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1 zastosowanie metody laserowo-dopplerowskiej umożliwia wczesną ocenę zaburzeń mikrokrążenia w zakresie dłoni i stóp.
2. Najbardziej reprezentatywnym parametrem metody laserowo-dopplerowskiej jest S_{RF} czyli średnia prędkość czerwonych krwinek w stanie spoczynku.
3. Praca ma istotne znaczenie kliniczne, wskazuje na celowość regularnej oceny klinicznej pacjenta z cukrzycą typu 1 i możliwość wczesnego uchwycenia zmian w mikrokrążeniu.

4283116
Dr hab. n. med. MARIUSZ JASIK
specjalista chorób wewnętrznych,
farmakologii klinicznej, diabetolog
tel. 502 366 024

Elżbieta Wójcik-Sosnowska
specjalista chorób wewnętrznych
2313226