



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

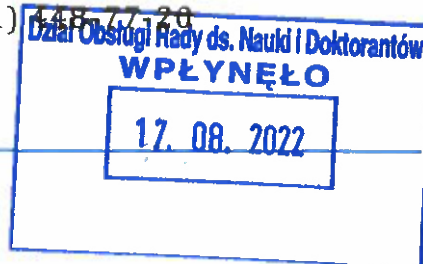
Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-129

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk

*„Ocena związku markerów aktywności immunologicznej
z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego*

**u kobiet z cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto
- wnioski z cyklu publikacji”**

wykonanej

pod kierunkiem naukowym

Promotora: dr hab. n. med. Beaty Mrozikiewicz-Rakowskiej

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Podstawę formalną recenzji stanowi pismo Wiceprzewodniczącej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 20.05.2022r.

Cukrzyca typu 1 (T1DM) i choroba Hashimoto (HT) jako zaburzenia o podłożu autoimmunologicznym związane są z wieloma powikłaniami, spośród których za największe wyzwanie w praktyce klinicznej uznawane są powikłania sercowo-naczyniowe. Dane



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



dotyczące wpływu T1DM na wystąpienie tych powikłań są dobrze udokumentowane, natomiast brak jest w literaturze danych dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z HT będących w stanie eutyreozy. Mając na uwadze udział czynników immunologicznych na zwiększenie ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowanego u kobiet z T1DM badania nad ich wpływem zwłaszcza w aspekcie mechanizmów patogenetycznych autoimmunologicznej choroby tarczycy wydają się wytyczać nowy dotychczas mało znany kierunek badawczy.

W świetle tych wstępnych rozważań, należy podkreślić celowość wyboru tematyki przedstawionej do oceny pracy na stopień doktora nauk medycznych przez lek. Magdalенę Łukawską-Tatańczuk prowadzonej pod kierunkiem dr hab. n. med. Beaty Mrozikiewicz-Rakowskiej.

Celem głównym pracy była analiza zależności pomiędzy autoimmunizacją tarczycy w przebiegu HT, nowymi markerami aktywności immunologicznej, takimi jak sirtuina 1, interleukina 27 (IL-27) oraz wisfatyna a obecnością subklinicznej miażdżycy lub dysfunkcji serca u młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM w stanie eutyreozy.

Należy podkreślić, iż Doktorantka zmierzyła się z bardzo trudnym i ważnym tematem, diskutowanym i omawianym w dostępnej literaturze, zwłaszcza w aspekcie udziału autoimmunizacji w rozwoju ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentek z T1DM i HT. Na podkreślenie ważności tego tematu stanowi fakt, iż praca wykonywana była w ramach projektu badawczego pt. *„Związek podwyższonego miana przeciwciał przeciw-tarczycowych z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 1”* sfinansowanego z Grantu Naukowego Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2020 r.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska stanowi cykl pięciu artykułów naukowych, dwóch poglądowych i trzech oryginalnych, spójnych tematycznie, opublikowanych w prestiżowych czasopismach (*Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, *Endokrynologia Polska i MDPI*), o imponującej wartości IF wynoszącej 8,583, 320 MEiN, których celem było lepsze poznanie patogenезы dysfunkcji serca i miażdżycy u kobiet z T1DM

Cykl ten został opatrzony wprowadzeniem, prezentacją koncepcji i celu badań, przedstawieniem i omówieniem wyników badań oraz podsumowaniem. Charakterystyka



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



grupy badawczej oraz metodyka badań zawarta w tych pracach jest drobiazgową, a wykorzystane metody i narzędzia badawcze różnorodne i odpowiednie do postawionych celów, co wzbogaca i czyni pracę bardziej wszechstronną i interesującą. O oryginalności pracy własnej świadczy wykonanie analizy porównawczej w dość jednorodnej populacji kobiet z T1DM, w stosunkowo wąskim przedziale wiekowym (18-40 lat), w eutyreozie, bez dodatkowych obciążeń chorobowych, co pozwoliło na bardziej precyzyjne i jednoznaczne wyciąganie wniosków.

Na podkreślenie zasługuje również liczebność uzyskanych wyników oraz przejrzystość a także syntetyczne ich przedstawienie, co ułatwia czytelnikowi ostateczną merytoryczną ocenę tak licznych dokonań i świadczy o dużym nakładzie pracy opisowej i interpretacyjnej Autorki. Omawiając wyniki swoich badań w poszczególnych publikacjach (3-5) Doktorantka porównuje je z wynikami i obserwacjami innych autorów zwłaszcza, co pragnę podkreślić, iż publikacji o tej tematyce jest niewiele, zwłaszcza krajowej. Całość kończy spis literatury, która została wybrana przez Doktorantkę adekwatnie do omawianej tematyki, obejmująca najnowsze pozycje dotyczące omawianych zagadnień.

Wszystkie części stanowią logicznie powiązaną całość i opisują problematykę dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego u K z T1DM i HT w aspekcie udziału czynników immunologicznych.

W pierwszej pracy zatytułowanej *“Podłoże molekularne niewydolności serca w cukrzycy – nowe możliwości terapeutyczne.”* Doktorantka bardzo szczegółowo opisuje dotychczas poznane mechanizmy molekularne, mające udział w rozwoju niewydolności serca. Przedstawia różnice w przebiegu tych procesów w zależności od typu cukrzycy oraz wynikające z nich nowe implikacje lecznicze.

W drugiej pracy *„Rola autoimmunizacji w rozwoju powikłań cukrzycowych – przegląd badań”* Autorka wyjaśnia i porządkuje doniesienia badawcze z zakresu procesów autoimmunizacyjnych, które mogą uczestniczyć w rozwoju powikłań cukrzycowych. Zwraca uwagę na potencjalną rolę czynników immunologicznych w rozwoju niewydolności serca, zwłaszcza u chorych z T1DM oraz podkreśla rolę i konieczność dalszych poszukiwań w tym zakresie.



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



W kolejnej pracy *„Is thyroid autoimmunity associated with subclinical atherosclerosis in young women with type 1 diabetes mellitus?”* Doktorantka przeanalizowała związek między obecnością autoimmunizacji tarczycy w przebiegu HT, a grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (cIMT) u młodych kobiet z T1DM. Bardzo ważnym wnioskiem tej pracy jest znalezienie związku między grubością cIMT, która była istotnie większa u chorych z T1DM a dodatnim mianem przeciwciał aTPO, mimo eutyreozy. Autorka wykazała zależność między rozwojem subklinicznej miażdżycy w badanej grupie a obecnością aTPO, czasem ekspozycji na nie, nasileniem HT wyrażone dawką przyjmowanej lewotyroksyny, obrazem ultrasonograficznym tarczycy sugerującym HT, stężeniem FT3, stosunkiem FT3/FT4 oraz dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku HT.

Wnioski z tej pracy mają kluczowe znaczenie dla wyjaśnienia patomechanizmów uczestniczących w rozwoju zmian miażdżycowych oraz wpływu dodatkowych czynników, w tym immunologicznych na ich wystąpienie. Zgadzam się z Autorką, że parametry związane z autoimmunizacją tarczycy nie są niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększenia cIMT, a jedynie wskaźnikiem ogólnych zaburzeń równowagi immunologicznej.

W czwartej pracy *„Association of antithyroid peroxidase antibodies with cardiac function in euthyroid women with type 1 diabetes mellitus - assessment with two-dimensional speckle-tracking echocardiography”* Doktorantka podjęła się analizy zależności pomiędzy autoimmunizacją tarczycy w przebiegu HT a wybranymi parametrami echokardiograficznymi u młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM. Autorka krytycznie omawia uzyskane wyniki, konkludując, iż mimo że nie pozwoliły na stwierdzenie bezpośredniego związku pomiędzy dysfunkcją serca u młodych kobiet z T1DM a obecnością przeciwciał aTPO, to wykazano istotne korelacje parametrów autoimmunizacji tarczycy. Podzielam opinię Doktorantki, iż sama obecność przeciwciał aTPO nie stanowi punktu kluczowego dla rozwoju zmian, a większe znaczenie mają prawdopodobnie inne czynniki. Ważnym odkryciem, zwłaszcza w aspekcie praktycznym jest stwierdzenie przydatności diagnostycznej „nowego” markera dysfunkcji mięśnia sercowego, a mianowicie regionalnego odkształcenia podłużnego (LS, ang. longitudinal strain) lewej komory mięśnia sercowego za



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



pomocą techniki 2D STE w ocenie subklinicznej postaci zaburzeń serca u kobiet z T1DM. Jakkolwiek, co zauważa Autorka dane te wymagają potwierdzenia w badaniach na większej grupie pacjentów, ale przedstawiają nową perspektywę praktycznego zastosowania we wczesnej diagnostyce kardiologicznej, która mogłaby mieć duże znaczenie w profilaktyce pierwotnej rozwoju niewydolności serca u kobiet z T1DM.

Pragnę podkreślić, iż przeprowadzona analiza i zebrane szczegółowe dane istotnie wzbogacają naszą wiedzę o nowe narzędzia i metody diagnostyczne.

W ostatniej pracy z cyklu pt. *"Sirtuin 1, Visfatin and IL-27 Serum Levels of Type 1 Diabetic Females in Relation to Cardiovascular Parameters and Autoimmune Thyroid Disease"* Autorka przedstawia wyniki badania pilotażowego, które miało na celu ocenę stężenia sirtuiny 1, wisfatyny i IL-27 w surowicy krwi młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM, w odniesieniu do wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego i współwystępowania HT. Należy podkreślić bardzo interesującą koncepcję i założenia tej pracy dotyczące tematyki utraty kardioprotekcji, w wyniku interakcji pomiędzy czynnikami epigenetycznymi, metabolicznymi i immunologicznymi.

Uzyskane wyniki wykazały, że u kobiet z T1DM i HT stężenia sirtuiny 1 i IL-27 są istotnie dodatnio skorelowane ze sobą, z objętością tarczycy oraz ze względną grubością ściany lewej komory (RWT), co może sugerować ich udział w przebudowie serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT. Zgadzam się z Autorką, iż wiedza ta dostarcza dodatkowych danych, a sirtuina 1 i IL-27 może mieć związek z rozwojem dysfunkcji serca u kobiet z T1DM co może w przyszłości pozwolić na objęcie tej grupy ścisłą kontrolą. Wysoce praktyczny aspekt tej pracy daje możliwość wykorzystania powyższych markerów w stworzeniu nowych metod terapeutycznych, ukierunkowanych w układ immunologiczny i umożliwiających personalizację terapii.

W podsumowaniu cyklu pięciu prac, na podstawie poprawnie przygotowanych analiz Autorka przedstawiła siedem wniosków, które dokładnie konkludują uzyskane wyniki i potwierdzają istnienie zależności między autoimmunizacją w przebiegu HT i T1DM a wczesnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym.



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



W mojej opinii najważniejszy wniosek tej pracy to stwierdzenie, iż autoimmunizacja tarczycy w przebiegu HT u młodych kobiet z T1DM pomimo eutyreozy, może być związana z subkliniczną miażdżycą oraz regionalnym pogorszeniem funkcji skurczowej mięśnia sercowego i zmianami czynnościowymi (niższe wartości regionalnego odkształcenia podłużnego lewej komory) oraz morfologicznymi (grubsza cIMT) w układzie sercowo-naczyniowym, przy czym od samej obecności przeciwciał przeciwtarczycowych większe znaczenie mają prawdopodobnie inne czynniki np., czas ekspozycji na nie oraz stopień zaawansowania HT.

To bardzo ważne spostrzeżenie naukowe ma ogromne znaczenie w aspekcie praktycznym, a mianowicie wyniki tych badań wskazują na konieczność rutynowej diagnostyki HT u kobiet z T1DM niezależnie od obecności innych czynników i traktowania ich jako grupy ryzyka wcześniejszej miażdżycy, co znajduje praktyczne zastosowanie w prewencji pierwotnej, prognozowaniu oraz modyfikacji przebiegu choroby w tej grupie chorych.

Mimo że dane te wymagają potwierdzenia na większej grupie chorych, to sugerują jednocześnie konieczność indywidualnego podejścia prewencyjno - terapeutycznego u kobiet z chorobami autoimmunologicznymi.

Pragnę podkreślić, iż takie rekomendacje i tego rodzaju wzorce diagnostyczne idealnie wpisują się w praktykę kliniczną, dostarczają cennych informacji o obecności wczesnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym u bezobjawowych kobiet z T1DM, co może mieć duże znaczenie w prewencji pierwotnej.

Nie mniej ważny wniosek tego cyklu prac głosi, że przebudowa serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT ma istotny związek z sirtuiną 1 i IL-27, które ewentualnie mogłyby posłużyć jako nowe markery w tej grupie chorych.

Doktorantka słusznie twierdzi, że konieczne są dalsze badania, mające na celu lepsze zrozumienie interakcji pomiędzy czynnikami epigenetycznymi i immunologicznymi w patogenezie dysfunkcji serca u kobiet z T1DM. Dlatego, warto rozważyć rutynową ocenę cIMT u kobiet z T1DM i HT jako łatwą i bezinwazyjną metodę, pomocną przy stratyfikacji



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



ryzyka sercowo-naczyniowego, co mogłoby przełożyć się na ich wczesną prewencję i modyfikację przebiegu choroby w tej grupie chorych.

Podsumowując, Doktorantka w swoich pracach w sposób niezwykle precyzyjny prezentuje nam zarówno podstawy teoretyczne dotyczące mechanizmów molekularno-immunologicznych biorących udział w rozwoju niewydolności serca, zwraca uwagę na potencjalną rolę czynników immunologicznych w jej rozwoju, jak również możliwości wykorzystania tej wiedzy w praktyce klinicznej.

Cykl przedstawionych do recenzji publikacji jest twórczo nakreślony, a umiejętność poruszanych zagadnień i swoboda w operowaniu tematem świadczy o bardzo dobrej znajomości przedstawianych problemów z pogranicza diabetologii, immunologii, biologii molekularnej i endokrynologii oraz prawidłowym wykorzystaniu źródeł literaturowych.

Wartym podkreślenia jest niewątpliwie aspekt praktyczny pracy dotyczący próby znalezienia silnych predyktorów związanych z występowaniem dysfunkcji sercowo-naczyniowej oraz możliwość ich prostej identyfikacji (cIMT, GLS, sirtuina-1, IL27) w aspekcie konsekwencji rokowniczych i terapeutycznych.

Z obowiązku recenzenta zastanawiam się tylko nad możliwością poszerzenia grupy badanej do kobiet z postaciami seronegatywnymi choroby Hashimoto oraz tych z niewyrównaną funkcją tarczycy czyli subkliniczną niedoczynnością tarczycy i kontynuacją badań w starszej grupie wiekowej, co pozwoliłoby bardziej precyzyjnie ocenić wpływ czasu ekspozycji, zaawansowania choroby na badane czynniki. Jako endokrynolog widziałabym również potrzebę uściślenia nazewnictwa - grupę pacjentek z HT należałoby określać jako K z niedoczynnością tarczycy w przebiegu choroby Hashimoto w trakcie skutecznej terapii substytucyjnej, aktualnie w eutyreozy. Samo określenie choroba Hashimoto w eutyreozy może być interpretowana bardzo szeroko, wśród tych chorych można wyróżnić dwie grupy: jedną która rozwinęła niedoczynność i jest skutecznie leczona tyroksyną i drugą, która ma rozpoznaną chorobę Hashimoto, ale jest w stadium eutyreozy i nie rozwinęła jeszcze niedoczynności, wobec czego nie wymaga terapii tyroksyną. Oczywiście stadium eutyreozy wyklucza wpływ zaburzeń funkcji czyli niedoczynności na rozwój miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. W mojej opinii również ciekawych spostrzeżeń może dostarczyć



**Katedra Pielęgniarstw Zachowawczych
Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego**

Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: dr hab. n. med. Agnieszka ZWOLAK

ul. Dr W. Chodźki 7, 20-093 Lublin, tel. (81) 448-77-20

e-mail: katedrainterny@umlub.pl



porównanie grupy z HT i niedoczynnością tarczycy leczonych substytucyjnymi dawkami tyroksyny vs w eutyreozie, bez leczenia. Inne drobne uwagi dotyczą tylko nielicznych błędów stylistycznych, które w żaden sposób nie umniejszają wartości pracy. Recenzent nie znalazł powodu do uwag krytycznych, a przedstawione powyżej zapytania mają jedynie charakter dyskusyjny i nie wpływają w żaden sposób na bardzo wysoką ocenę pracy.

Reasumując pragnę podkreślić, że lek. Magdalena Łukawska-Tataczuk w swojej pracy doktorskiej podjęła się analizy bardzo interesującego oraz ważnego klinicznie, a wręcz społecznie i epidemiologicznie problemu jakim jest próba znalezienia związku między autoimmunizacją a rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych w ujęciu subklinicznej miażdżycy w grupie chorych z T1DM i HT. Doktorantka w pełni zrealizowała postawione wstępnie cele, zastosowała odpowiednie metody badawcze, poprawnie przeanalizowała uzyskane wyniki i sformułowała adekwatne do celów wnioski. Wnioski i obserwacje Doktorantki stanowią użyteczne narzędzie prognostyczno-rokownicze, które w przyszłości powinno być wykorzystywane w procesie diagnostyczno-leczniczym K z T1DM i HT. Wyniki tych badań mogą stanowić podstawę do stworzenia rekomendacji, zaleceń w kierunku wykorzystania optymalnych metod wczesnej diagnostyki w tej grupie pacjentek.

W mojej opinii przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)". Na tej podstawie mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań, doniosłość zaprezentowanych wyników, możliwość ich praktycznego wykorzystania oraz ich publikację w prestiżowych czasopismach naukowych, z pełnym przekonaniem i nieukrywaną satysfakcją składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Magdaleny Łukawskiej-Tataczuk.

Zakład Interny i Pielęgniarstwa Internistycznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
o.o. KIEROWNIKA

dr hab. n. med. Agnieszka Zwolak