

**lek. Magdalena Łukawska-Tatarczuk**

***Ocena związku markerów aktywności immunologicznej z wybranymi parametrami układu sercowo-naczyniowego u kobiet z cukrzycą typu 1 i chorobą Hashimoto - wnioski z cyklu publikacji.***

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n.med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych  
Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022 r.

Magdalena Łukawska-Tatarczuk  
Beata Mrozikiewicz-Rakowska

## Streszczenie w języku polskim

Cukrzyca typu 1 (T1DM) jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym związaną z wieloma powikłaniami, spośród których za największe wyzwanie w praktyce klinicznej uznawane są powikłania sercowo-naczyniowe. Uważa się, że współistnienie innych zaburzeń autoimmunizacyjnych towarzyszących T1DM, gdzie najczęstszym jest choroba Hashimoto (HT), zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe. Pomimo wielu badań potwierdzających negatywny wpływ już subklinicznej niedoczynności tarczycy na rozwój miażdżycy i dysfunkcji serca, dane dotyczące chorych w stanie eutyreozy są ograniczone. Uwzględniając, szczególnie wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, obserwowane u kobiet z T1DM oraz podejrzewany udział czynników immunologicznych w ich patogenezie, zaplanowano serię badań wchodzących w skład niniejszej rozprawy doktorskiej. Jej celem była analiza zależności pomiędzy autoimmunizacją tarczycy w przebiegu HT oraz 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.

Prace nr 1 i 2 mają charakter poglądowy oraz stanowią wstęp i uzasadnienie badań zaprezentowanych w pracach oryginalnych. W pierwszej z nich omówiono dotychczas poznane mechanizmy molekularne, biorące udział w rozwoju niewydolności serca, różniące się z zależności od typu cukrzycy oraz wynikające z nich nowe implikacje terapeutyczne. W pracy drugiej uporządkowano doniesienia badawcze sugerujące ważny udział autoimmunizacji w rozwoju powikłań cukrzycowych. Z analizy literatury wynika, że podłoże patogenetyczne dysfunkcji serca w cukrzycy, zwłaszcza u chorych z T1DM, nadal nie jest wystarczająco dobrze poznane, a postulowany udział w nim czynników immunologicznych wymaga potwierdzenia.

W pracy nr 3 przedstawiono analizę zależności pomiędzy obecnością autoimmunizacji tarczycy w przebiegu HT, a grubością kompleksu błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (cIMT) u młodych kobiet z T1DM. Populację badaną stanowiły 102 kobiety, w tym 72 z T1DM (średnia wieku  $\pm$  odchylenie standardowe,  $26.26 \pm 4.86$ ) i 30 zdrowych kobiet, tworzące grupę kontrolną. Wykazano, że pomimo eutyreozy, grubość cIMT była istotnie większa u chorych z T1DM i dodatnim mianem przeciwciał aTPO (T1DM aTPO+) ( $0.66 \pm 0.10$  mm) niż w grupie chorych z T1DM bez HT (T1DM aTPO-) ( $0.59 \pm 0.11$  mm) lub w grupie kontrolnej ( $0.58 \pm 0.10$  mm) (odpowiednio  $p=0.007$ ,  $p=0.001$ ). Analiza statystyczna wykazała, że nie tylko obecność aTPO ( $p=0.005$ ,  $r=0.273$ ), ale także: czas ekspozycji na nie ( $p=0.00015$ ,  $r=0.367$ ), nasilenie HT wyrażone dawką przyjmowanej lewotyroksyny ( $p=0.006$ ,  $r=0.269$ ), obraz ultrasonograficzny tarczycy sugerujący HT ( $p=0.004$ ,  $r=0.281$ ), stężenie fT3

( $p=0.014$ ,  $r=-0.243$ ), stosunek  $FT3/FT4$  ( $p=0.042$ ,  $r=-0.201$ ) oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku HT (OR: 3.909, 95%CI: 1.014 -15.071,  $p=0.045$ ) mają istotny związek z rozwojem subklinicznej miażdżycy w badanej grupie.

Celem pracy nr 4 było sprawdzenie, czy autoimmunizacja tarczycy w przebiegu HT ma związek z obniżeniem regionalnego i/lub globalnego odkształcenia lewej komory (GLS, ang. global longitudinal strain) u młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM. Do badania włączono łącznie 88 młodych kobiet (59 z T1DM i 29 z grupy kontrolnej) i u każdej wykonano echokardiografię standardową, tkankową echokardiografię dopplerowską (TDI, ang. tissue doppler imaging) oraz ocenę przy użyciu techniki śledzenia markerów akustycznych obrazów dwuwymiarowych (2D STE, ang. two-dimensional speckle tracking echocardiography). Wykazano, że GLS było nieznacznie mniejsze w grupie T1DM aTPO+ (mediana i zakres międzykwartyłowy (IQR) GLS wynosiły: -17.1 (-16.20 – -18.15)) w porównaniu z grupą T1DM aTPO- (mediana i IQR GLS wynosiły: -18.3 (-17.4 – -19.6)) oraz istotnie mniejsze w porównaniu z grupą kontrolną (mediana i IQR GLS wynosiły: -18.5 (-17.1 – -20.0)) (odpowiednio  $p=0.051$ ,  $p=0.015$ ). Mimo że niższe wartości odkształcenia podłużnego lewej komory stwierdzono w większości segmentów w grupie T1DM aTPO+ w porównaniu z T1DM aTPO- i grupą kontrolną, istotne statystycznie różnice stwierdzono jedynie w projekcji dwujamowej (szczególnie w segmentach przednich) pomiędzy grupami T1DM aTPO+ i T1DM aTPO- ( $p=0.030$ ) oraz w projekcji czterojamowej (szczególnie w segmentach przednio-bocznych) pomiędzy grupami T1DM aTPO+, a kontrolną ( $p=0.021$ ). Analizy regresji logistycznych wykazały, że dłuższy czas trwania HT (OR: 0.997, 95%CI: 0.995-0.999,  $p=0.008$ ), wyższe dawki lewotyroksyny (OR: 0.814, 95%CI: 0.689-0.960,  $p=0.013$ ) oraz obniżona echogeniczność w badaniu ultrasonograficznym tarczycy (OR: 0.309, 95%CI: 0.120-0.793,  $p=0.013$ ) były istotnie związane z redukcją GLS.

Praca nr 5 przedstawia wyniki badania pilotażowego, które miało na celu ocenę stężenia sirtuiny 1, wisfatyny i interleukiny 27 (IL-27) w surowicy krwi młodych, bezobjawowych kobiet z T1DM, w odniesieniu do wybranych parametrów układu sercowo-naczyniowego i współwystępowania HT. Badanie przeprowadzono w oparciu o hipotezę, że utrata kardioprotekcji, obserwowana u kobiet z cukrzycą w okresie przedmenopauzalnym, może wynikać z interakcji pomiędzy czynnikami epigenetycznymi, metabolicznymi i immunologicznymi. Do badania włączono 50 kobiet w stanie eutyreozy z T1DM (28 z HT i 22 bez chorób współistniejących) oraz 30 kobiet z grupy kontrolnej. Stężenie sirtuiny 1, wisfatyny i IL-27 w surowicy oceniano za pomocą testu ELISA. Pomimo braku istotnych różnic w stężeniach sirtuiny 1, IL-27 i wisfatyny w surowicy krwi pomiędzy grupami, uzyskane

wyniki wykazały, że u kobiet z T1DM i HT stężenia sirtuiny 1 i IL-27 są istotnie dodatnio skorelowane ze sobą ( $r = 0.445$ ,  $p = 0.018$ ), z objętością tarczycy (odpowiednio:  $r = 0.511$ ,  $p = 0.005$ ;  $r = 0.482$ ,  $p = 0.009$ ) oraz ze względną grubością ściany lewej komory (RWT) (odpowiednio:  $r = -0.451$ ,  $p = 0.016$ ;  $r = -0.387$ ,  $p = 0.041$ ), co może sugerować ich udział w przebudowie serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT. Zależności tych nie obserwowano w grupie kontrolnej, ani dla wisfatyny.

Wyniki przeprowadzonych badań, które zaprezentowano w pracach oryginalnych wykazały, że 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, przy czym od samej obecności przeciwciał przeciw-tarczycowych większe znaczenie ma prawdopodobnie czas ekspozycji na nie oraz stopień zaawansowania HT. Obecność niższej kurczliwości mięśnia sercowego, szczególnie w segmentach przednich i przednio-bocznych obserwowana u kobiet z T1DM i HT w porównaniu do kobiet z T1DM bez HT lub grupy kontrolnej oznacza, że upośledzenie funkcji tych segmentów prawdopodobnie pojawia się we wczesnym okresie rozwoju cukrzycowej dysfunkcji serca. Wydaje się więc, że nieinwazyjna ocena zarówno cIMT, jak i odkształcenia podłużnego lewej komory mięśnia sercowego za pomocą techniki 2D STE może dostarczyć cennych informacji o obecności wczesnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym u bezobjawowych kobiet z T1DM, co może mieć duże znaczenie w prewencji pierwotnej w tej grupie chorych. Ponadto wyniki badań sugerują, że sama obecność przeciwciał aTPO u kobiet z T1DM nie jest niezależnym czynnikiem ryzyka zwiększenia cIMT lub obniżenia GLS, ale prawdopodobnie jedynie markerem zaburzonej równowagi immunologicznej, która z kolei odgrywa ważną rolę w patogenezie miażdżycy lub dysfunkcji serca w tej grupie chorych. Wykazano, że przebudowa serca i tarczycy u kobiet z T1DM i HT ma istotny związek z sirtuiną 1 i IL-27. Takich zależności nie stwierdzono dla wisfatyny, jak również nie wykazano związku pomiędzy badanymi markerami, a grubością cIMT u kobiet z T1DM. Konieczne są dalsze badania, mające na celu lepsze zrozumienie interakcji pomiędzy czynnikiem epigenetycznym i immunologicznym, w podłożu patogenetycznym dysfunkcji serca u kobiet z T1DM.