

Poznań, 11.10.2021 r.

Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu.
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

Recenzja
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Lidia Kania

rozprawa pt. Ocena osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z cukrzycą
typu 1 doświadczających hipoglikemii

Promotor: dr hab. n. med. Edward Franek

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Walicka

Zakład Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka Instytutu Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk,
Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala
Klinicznego MSWiA

Rozprawa doktorska lek. Lidii Kania dotyczy niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego jaki stanowi w terapii cukrzycy zjawisko hipoglikemii. To najczęstsze ostre powikłanie cukrzycy występuje przede wszystkim u chorych na cukrzycę leczonych insuliną. Bezpieczeństwo insulinoterapii ze zminimalizowaniem ryzyka hipoglikemii to niezwykle istotne postępowanie w dążeniu do osiągnięcia przez pacjenta celów terapeutycznych. 100 lat po odkryciu insuliny leczenie chorego na cukrzycę typu 1 jest znacznie bezpieczniejsze. Intensywna czynnościowa insulinoterapia w rękach dobrze wyedukowanego pacjenta, zwłaszcza przy możliwości korzystania z najnowocześniejszych rozwiązań technologicznych podawania insuliny i monitorowania glikemii pozwala na przebywanie w normoglikemii. Nie zmienia to faktu, że wielu chorych na cukrzycę typu 1, mimo postępu w zakresie insulinoterapii wciąż doświadczają hipoglikemii. Zjawisko hipoglikemii kryje wiele niewiadomych i projekty badawcze z tego obszaru tematycznego wciąż są atrakcyjne naukowo i ważne klinicznie.

Będąca przedmiotem recenzji praca posiada typowy układ, ale z elementem innowacyjnym, dla rozpraw doktorskich w formie monografii.

Wstęp stanowi bardzo obszerne w tekście i treści 46-stronnicowe wprowadzenie do celu pracy. Doktorantka przedstawia dane epidemiologiczne cukrzycy typu 1, uwzględniając dane polskie. Szeroko opisuje metabolizm i przemiany glukozy oraz mechanizmy hormonalne biorące udział w utrzymaniu równowagi glikemicznej. Dalsza część wstępu poświęcona jest leczeniu cukrzycy typu 1 z wyeksponowaniem

elementu monitorowania glikemii oraz celów terapii i kryteriów kontroli metabolicznej. Większość tekstowa wstępu poświęcona jest zagadnieniu hipoglikemii począwszy od definicji, poprzez dane epidemiologiczne, wskazanie czynników ryzyka hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1, opisanie niekorzystnych następstw hipoglikemii oraz odpowiedzi organizmu na to niekorzystne zjawisko. Ostatnia część wstępu zawiera informacje o osi hormonalnej podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (p-p-n).

Założenia pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie uzasadniają podjęty cel pracy, który określony został w czterech punktach. Doktorantka postanowiła odpowiedzieć na pytania: 1. Czy u chorych na cukrzycę typu 1 z nawracającymi hipoglikemiami, w odczuciu subiektywnym i obiektywnej ocenie dochodzi do zaburzeń osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej; 2. Czy występowanie nawracających hipoglikemii wpływa na wskaźniki kontroli cukrzycy; 3. Czy występowanie autooprzeciwciał świadczących o współistniejącej z cukrzycą typu 1 innej choroby autoimmunologicznej nie związanej z osią p-p-n; 4. Czy subiektywna ocena hipoglikemii odzwierciedla ocenę obiektywną.

Projekt badawczy posiada zgodę Komisji Bioetycznej i przeprowadzony został zgodnie z deklaracją Helsińską.

Badaniem objęto 60 dorosłych chorych na cukrzycę spełniających kryteria włączenia, którymi były: zgoda na udział w badaniu oraz ukończony 18 rok życia i trwająca co najmniej rok cukrzyca typu 1. Do badania nie kwalifikowano osób z jakimkolwiek kryterium wykluczenia. Uwzględniając kryteria włączenia i wykluczenia do badania można było zakwalifikować chorych na cukrzycę z niewydolnością nerek, albo z częściową kliniczną remisją. Zarówno w jednym jak i w drugim z wymienionych przypadków były to czynniki warunkujące ryzyko hipoglikemii mogące wpływać na wyniki badania. Chorzy objęci badaniem spędzili 4 dni w szpitalu. Nie podano, co było powodem hospitalizacji, ale domyślać się można, że zjawisko hipoglikemii. U wszystkich objętych badaniem oceniono wyrównanie metaboliczne [8-punktowy profil glikemii, aktualną wartość glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c}), lipidogram, ciśnienie tętnicze] oraz przeprowadzono diagnostykę przewlekłych powikłań cukrzycy (retinopatii, neuropatii, cukrzycowej choroby nerek). Ocenę osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej oparto o pomiary stężenia kortyzolu i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w dwóch kolejnych dniach o godzinie 8.00 i 20.00, oznaczenie dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem oraz odpowiedzi

kortyzolowej na syntetyczny ACTH (test z synacthenem). W ocenie autoprzeciwciał charakterystycznych dla innych chorób autoimmunologicznych współistniejących z cukrzycą typu 1 uwzględniono: przeciwciała antyteroglobulinowe, przeciw peroksydazie tarczycowej, przeciwciała endomysialne i przeciw transglutaminazie tkankowej, czyli uwzględniono częste poliautoimmunologie tj. współistnienie z cukrzycą typu 1 autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i celiakii. W części opisującej metodologię podkreślono, że w trakcie hospitalizacji przeprowadzono reedukację pacjentów w zakresie diety, intensywnej czynnościowej insulinoterapii (tu wnioskuję, że wszyscy uczestnicy badania leczenia byli metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii) oraz czynników ryzyka hipoglikemii i sposobów jej zapobiegania.

Ostatniego dnia hospitalizacji, po cyklu reedukacji badanym założono zaślepiiony system ciągłego monitorowania glikemii, celem analizy danych z 5 dni. Równocześnie uczestnicy badania prowadzili samokontrolę glikemii za pomocą glukometru.

Na podstawie oceny danych z kwestionariusza (deklaratywna ocen nawracającej hipoglikemii), profili glikemii oraz odczytu ciągłego monitorowania glikemii wyodrębniono podgrupę z nawracającymi i epizodycznymi hipoglikemiami.

Nawracające hipoglikemie zdefiniowano jako co najmniej dwa epizody hipoglikemii w ciągu 7 dni w przypadku kwestionariusza, w czasie 4 dni hospitalizacji w odniesieniu do profili glikemii oraz 5 dni w przypadku analizy danych z systemu ciągłego monitorowania glikemii.

Nie znaleziono w części metodycznej wyjaśnienia, czy epizod hipoglikemii oznaczał hipoglikemię istotną klinicznie wyrażoną wartością 54 mg/dl i niżej, czy wartością definiującą alert hipoglikemii definiowaną wartościami 55-70 mg/dl oraz uzasadnienia dlaczego dwa epizody stanowiły punkty odcięcia dla definicji nawrotowości. To ważne w odniesieniu do postawionych celów pracy, gdyż warunkuje uzyskane wyniki i wnioski.

W analizie statystycznej zastosowano adekwatne dla potrzeb badania testy.

Wyniki badania przedstawiono na 17 stronach w postaci tekstowej, tabelarycznej i na rycinach.

Według przedstawionych danych dobową dawkę insuliny u badanych 31 kobiet i 29 mężczyzn z wywiadem cukrzycy typu 1 średnio ponad 15-letnim wynosiła średnio 45 jednostek. Nie podano dawki insuliny przypadającej na kg masy ciała, ale można sądzić, uwzględniając podaną średnią masę ciała, że mieściła się między 0,5 a 1,0 j/kg m.c. 33 uczestników badania deklarowało występowanie 2 i więcej epizodów

hipoglikemii, co przyjęto jako nawracające. Dwa i więcej epizodów hipoglikemii na podstawie analizy danych z CGM stwierdzono u 48 badanych, a na podstawie profili glikemii w trakcie hospitalizacji u 38 chorych. Wywiad lekarski jest mało czułym narzędziem w ocenie hipoglikemii. Wiadomo także, że u osób z długim wywiadem cukrzycy typu 1, a w większości dotyczy to uczestników badania, występuje zjawisko nieświadomości hipoglikemii. Nie dziwi zatem, że obiektywne metody rozpoznania hipoglikemii częściej wykazywały to zjawisko aniżeli deklaracja chorego.

W badaniu nie stwierdzono zaburzeń osi p-p-n u chorych na cukrzycę typu 1 i różnic pomiędzy grupą zdefiniowaną jako nawracające i epizodyczne hipoglikemie, niezależnie od sposobu oceny glikemii. Obecność bądź brak autoprzeciwciał charakterystycznych dla innych chorób autoimmunologicznych nie był związany z nawrotowością hipoglikemii. Chorzy z dwoma i więcej epizodami hipoglikemii deklarowanymi lub stwierdzonymi w odczycie CGM charakteryzowali się dłuższym wywiadem cukrzycowym oraz występowaniem ciężkiej hipoglikemii w przeszłości.

W dyskusji lek. Lidia Kania ustosunkowuje się do wyników własnych w odniesieniu do danych z wcześniej opublikowanych prac. W tej części rozprawy Doktorantka trafnie uzasadnia wyniki własne, opierając interpretacje na dobrze dobranych dowodach naukowych. Potrafi krytycznie odnieść się do badania i uzyskanych wyników wymieniając czynniki ograniczające ich wartość.

Wnioski w liczbie 4 odpowiadają na postawiony cel i uzasadnione są wynikami analiz przeprowadzonych w badaniu. W trzech z wniosków zastosowano konstrukcję: pierwsza część oparta o uzyskane wyniki (fakt), druga będąca przypuszczeniem zachodzących związków (spekulacja). Ta część spekulacyjna wydaje się być bardziej zasadna w rozdziale omawiającym wyniki.

169 cytowanych pozycji piśmiennictwa obejmuje najważniejsze prace z zakresu tematu doktoratu i potwierdza w spójności z całą rozprawą dużą wiedzę Doktorantki w podjętym temacie.

Praca napisana została starannie w edytorskiej elegancji, jednakże Autorka nie ustrzegła się popełnienia drobnych błędów.

Poniższe uwagi zamieszczam z obowiązku recenzenta i podkreślam, że nie umniejszają one wartości rozprawy doktorskiej, a mogą stanowić temat do dyskusji.

1. W pracy przy HbA1c kilkakrotnie napisano „stężenie HbA1c”, co jest nieścisłością biochemiczną, gdyż wartość HbA1c wyrażona jest w odsetku lub mmol/mol.
2. W pracy nie uzasadniono przyjętego kryterium podziału na grupy z nawracającą i epizodyczną hipoglikemii. Dlaczego 2 i więcej w ocenianej jednostce czasowej, a nie np. 3. Tu nasuwa się pytanie u ilu z badanych epizody hipoglikemii występowały częściej niż 3 razy w tygodniu i czy przyjęcie takiego punktu definiującego nawrotowość hipoglikemii wpłynęłoby na wyniki pracy.
3. W pracy nie podano informacji o braku dokonywania istotnych dla ocenianego zjawiska hipoglikemii modyfikacjach insulinoterapii. Nie mam na myśli dawkowania insuliny doposiłkowej, które z założenia jest zmienne i zależy od glikemii przed posiłkiem, docelowej glikemii, ilości spożywanych węglowodanów i aktywności fizycznej oraz współczynnika korekty. Czy w trakcie hospitalizacji dokonywano modyfikacji leczenia insuliną, zmiany rodzaju i dawek preparatu bazowego; wlewu podstawowego?

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska zawiera praktyczne przydatne klinicznie dane i stanowi istotny wkład do dotychczasowej wiedzy na zadany temat. Rozprawa doktorska stanowi samodzielne rozwiązanie przez lek. Lidie Kania problemu naukowego i jest wyrazem Jej dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej w podjętym temacie.

Biorąc pod uwagę całość pracy lek. Lidii Kani uważam, że Kandydatka poprzez swoje badania, analizy oraz wnioskowanie przyczynia się do postępu w dziedzinie badań nad cukrzycą. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a doktorantka wykazała się wiedzą teoretyczną w dyscyplinie oraz posiada umiejętność prowadzenia badań naukowych. W ten sposób spełnia warunki wymagane od dysertacji doktorskich.

Wnoszę więc do Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN o dopuszczenie lek. Lidii Kani do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz



**UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w
POZNANIU**

KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I DIABETOLOGII

Szpital im. Fr. Raszei
ul. Mickiewicza 2
60-834 Poznań

tel. 061 2245270
fax 061 2245445
e-mail: kldiab@raszeja.poznan.pl

Poznań 11.10.2021 r.

**Szanowna Pani
Prof. dr hab. Teresa Zalewska
Przewodnicząca Komisji ds. Przewodów i Postępowań Doktorskich
Rady Naukowej IMDiK PAN**

Wielce Szanowna Pani Przewodnicząca,

W załączeniu przesyłam ocenę (w wersji papierowej- 2 egzemplarze oraz elektronicznej) rozprawy doktorskiej lek. Lidii Kani pt. Ocena osi podwzgórze-przysadka-nadnercza u pacjentów z cukrzycą typu 1 doświadczających hipoglikemii oraz wypełnione i podpisane rachunki.

Z wyrazami szacunku

Prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz