



**Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawski Uniwersytet Medyczny**
UCK WUM CSK ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
Tel. 22-599 25 83; fax: 22-599 25 82
Kierownik: prof. dr hab. med. Leszek Czupryniak

**Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr Katarzyny Czyżewskiej
pt.**

Nieświadomość hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1

Przedmiotem przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Czyżewskiej jest zaburzone odczuwanie niedocukrzeń (*impaired awareness of hypoglycemia, IAH*) przez osoby dorosłe chorujące na cukrzycę typu 1. Choroba ta wymaga bezwzględnie leczenia insuliną, co bezpośrednio wiąże się z występowaniem w tej grupie pacjentów mniejszego lub większego ryzyka hipoglikemii. Jeżeli pacjent odczuwa jej wczesne objawy lub stosuje coraz powszechniej dostępne systemy ciągłego monitorowania glikemii (*continuous glucose monitoring systems, CGMS*), wówczas udaje się mu zapobiec wystąpieniu ciężkiego niedocukrzenia – hipoglikemia bowiem jest zjawiskiem dynamicznym, w jej rozwoju dochodzi do coraz większego obniżenia stężenia glukozy do bardzo niskich wartości; proces ten jest szczególnie częsty u osób leczonych insuliną. Problem hipoglikemii związanej z przyjmowaniem insuliny ma duży wymiar społeczny i ekonomiczny, gdyż osób stosujących insulinoterapię jest w Polsce prawie 800 tys., spośród nich ok. 150 tys. stanowią dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1.

U chorych, u których dochodzi do częstych hipoglikemii w ciągu wielu lat cukrzycy dochodzi do zaburzenia odczuwania niedocukrzeń, stan ten charakteryzuje się bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich niedocukrzeń. Konsekwencje ciężkich

hipoglikemii są poważne – od powstania bardzo silnej bariery psychologicznej uniemożliwiającej uzyskanie optymalnej kontroli glikemii (pacjenci utrzymują świadomie podwyższone glikemie, aby nie narazić się na jakiegokolwiek niedocukrzenia) do nagłego zgonu.

Od ponad dekady badania nad hipoglikemią w cukrzycy są bardzo intensywnie prowadzone (jest to pokłosie m.in. ogłoszonych w 2008 r. wyników badania ACCORD oraz postępu technik badań obrazujących funkcję mózgu), w ich rezultacie uzyskano jednoznaczne dowody na wysoką szkodliwość biologiczną epizodów niedocukrzeń, także tych niewielkiego stopnia – obecnie wiadomo, że m.in. mogą one przyspieszać rozwój przewlekłych powikłań naczyniowych cukrzycy. W efekcie tego wzmożonego zainteresowania patogenezą i skutkami hipoglikemii w ostatnich latach za „plan minimum” leczenia każdego typu cukrzycy uważa się dążenie do możliwie całkowitego wyeliminowania niedocukrzeń z życia pacjenta, czemu bardzo pomagają wprowadzane w ostatnim okresie do terapii cukrzycy nowe leki (preparaty inkretynowe, flozyny, insuliny najnowszych generacji), w praktyce są one bowiem wolne od ryzyka hipoglikemii. Dzisiaj można nawet pokusić się o postawienie tezy, że w obecnej dobie żaden nowy lek na cukrzycę nie będzie dopuszczony do użytku, jeżeli jego stosowanie będzie wiązało się z ryzykiem wystąpienia niedocukrzeń. Z opisanych wyżej względów zrozumiałe jest, że nieodczuwanie przez pacjentów hipoglikemii jest szczególnie ważnym wyzwaniem w praktycznej diabetologii – pacjent nieświadomy narastającego niedocukrzenia nie jest w stanie na nie zareagować na wczesnym etapie jego rozwoju i tym samym wystąpienie epizodu ciężkiej hipoglikemii jest u niego bardzo prawdopodobne. Z tych wszystkich opisanych wyżej powodów wybór przedmiotu badań przez mgr Katarzynę Czyżewską jest wyjątkowo trafny i zasługuje na szczególne wyrazy uznania.

Mgr Katarzyna Czyżewska przygotowała swoją pracę doktorską w postaci tradycyjnej rozprawy, bardzo starannie opracowanej pod względem edytorskim. Rozprawa

ma 134 strony, na która składa się 21-stronicowy Wstęp, w którym Autorka przedstawia i omawia w toku logicznego wywodu definicję, epidemiologię, leczenie i ostre powikłania cukrzycy typu 1, a następnie bardziej szczegółowo opisuje problematykę hipoglikemii i jej nieświadomości. W tej części Wstępu słusznie Autorka podkreśla, że nieświadomość hipoglikemii nie jest stanem z definicji nieodwracalnym i poprzez odpowiednie postępowanie, przede wszystkim oparte na edukacji i zastosowaniu nowych technologii diabetologicznych czyli systemów ciągłego monitorowania glikemii i osobistych pomp insulinowych możliwe jest przywrócenie prawidłowego odczuwania hipoglikemii. Bardzo zasadnie Doktorantka postanowiła to udowodnić poświęcając temu procesowi część prospektywną swojej pracy badawczej.

W dalszej części rozprawy mgr Katarzyna Czyżewska sformułowała pięć celów badania, które w ogólnym ujęciu polegały na 1) określeniu częstości i czynników ryzyka występowania nieświadomości hipoglikemii oraz związku pomiędzy tym zaburzeniem a faktyczną częstością występowania różnego stopnia niedocukrzeń oraz na 2) ocenie możliwości poprawy odczuwania hipoglikemii poprzez przeprowadzenie ustrukturyzowanego szkolenia. Na podkreślenie i uznanie zasługuje kompleksowość tak zdefiniowanych celów, pozwalających przeprowadzić badanie, którego wyniki bez wątplenia mogą mieć istotny wpływ na codzienną praktykę pielęgniarską i lekarską w diabetologii.

Zasady udziału pacjentów w badaniu, którego pierwsza część ma charakter przekrojowy, a druga prospektywny interwencyjny, oraz jego metodykę opisano zwięźle na pięciu stronach, m.in. przedstawiono zastosowane kwestionariusze Clarke'a i Golda oraz zasady przeprowadzonego szkolenia. Trafną decyzją było zastosowanie dwóch, a nie tylko jednego kwestionariusza do oceny świadomości hipoglikemii – są one bardzo różne i dostarczając innych informacji dobrze się uzupełniają. Pewien niedosyt pozostawia opis przeprowadzonego treningu u pacjentów z IAH, brakuje bowiem szczegółów jakimi

metodami pacjenci byli szkoleni o hipoglikemii czy też jak uczono ich dostrzegania „indywidualnych, bardzo różnorodnych objawów niedocukrzenia” (str. 33). Metody analizy statystycznej zostały dobrane poprawnie, opisano je dostatecznie wyczerpująco.

W kolejnej części rozprawy zaprezentowano wyniki i jest to najobszerniejsza część pracy (40 stron!). W całym badaniu wzięła udział duża grupa 245 dorosłych osób z cukrzycą typu 1, chociaż już w jej poszczególnych etapach liczebności badanych były niższe – np. szkolenie przeprowadzono tylko u 32 badanych, ale jest to zrozumiałe, gdyż do tego etapu badania byli kwalifikowani jedynie pacjenci z potwierdzonym na podstawie wyników dwóch kwestionariuszy występowaniem nieświadomości hipoglikemii.

Do najważniejszych wyników przeprowadzonego przez mgr Katarzynę Czyżewską badania należy 1) stwierdzenie występowania nieświadomości hipoglikemii u bardzo wysokiego odsetka – 25% badanych, 2) określenie związku występowania nieświadomości hipoglikemii z czasem trwania choroby i wiekiem pacjentów oraz zmiennością glikemii określanej przy użyciu glukometrów i – w praktyce – z niższą wartością HbA1c, 3) określenie ograniczonej roli ciągłego monitorowania glikemii w identyfikacji pacjentów z nieświadomością hipoglikemii oraz 4) wykazanie skuteczności przeprowadzonego treningu w uzyskiwaniu poprawy odczuwania hipoglikemii, co wiązało się z klinicznie istotnym wzrostem wartości HbA1c z 6,8 do 7,1% (choć w tekście rozprawy widnieje sformułowanie, że nie odnotowano istotnej zmiany rocznej HbA1c – przy $p = 0,08$ faktycznie nie była ona istotna statystycznie, ale klinicznie w ocenie recenzenta – już tak).

Otrzymane wyniki mgr Katarzyna Czyżewska omówiła w 11-stronicowej, bardzo dobrze napisanej i krytycznej wobec ograniczeń metodologii przeprowadzonego badania Dyskusji. Ta część rozprawy świadczy o dużej biegłości Doktorantki w posługiwaniu się aktualnymi danymi naukowymi zaczerpniętymi z międzynarodowego piśmiennictwa, o zdolnościach do prowadzenia wywodu naukowego o dużym stopniu rygoru intelektualnego oraz o wysoce rozwiniętych umiejętnościach syntezy i interpretacji uzyskanych danych, co

pozwoili na wyciagnienie prawidlowych wnioskow. Prace cytowane w tej czesci rozprawy zostaly bardzo trafnie dobrane, pochodza one z ostatnich kilku lat i sa autorstwa najwybitniejszych specjalistow w dziedzinie badan nad hipoglikemia na swiecie (np. prof. P. Choudhary).

Calosc rozprawy uzupeina streszczenie w jezyku polskim i angielskim, spis 175 pozycji aktualnego piśmiennictwa, spis tabel i rycin, wykaz skrotow oraz załączniki zawierajace m.in. ankiete wypełnianą przez badanych, kwestionariusze Clarke'a i Golda i test wiedzy o hipoglikemii.

Prace nalezy ocenic jednoznacznie bardzo pozytywnie – jest to solidnie i starannie przeprowadzone zmusne i czasochlonne badanie kliniczne, laczące cechy badania przekrojowego i prospektywnego interwencyjnego, ktorego zakres i metodyka pozwalaja na wyciagniecie bardzo waznych, praktycznych i aktualnych w obecnej dobie diabetologii wnioskow. Przy tej pozytywnej ocenie recenzent ma jednoczesnie obowiazek wskazac niedopatrzienia i niedociagnienia, ktorych dostrzezenie pomoze Doktorantce uniknac ich w przyszłych projektach badawczych i wzbogaci dalsze badania. Poniżej wymieniono uwagi, jakie nasuwaja sie w trakcie oceniania rozprawy doktorskiej mgr Katarzyny Czyżewskiej:

1. Doktorantka w poczatkowej czesci pracy uzywa sformulowania „nieświadomość hipoglikemii”, podczas gdy obecnie uzywa sie pojecia „nieprawidlowe odczuwanie hipoglikemii” (*impaired awareness of hypoglycemia*, IAH); jest ono precyzyjniejsze, gdyz udowodniono, ze rzadko dochodzi do calkowitej „nieświadomości” niedocukrzenia, zazwyczaj pacjenci moga odczuc hipoglikemie chociazby w minimalnym stopniu, co najwyzej ma to miejsce przy bardzo niskich lub gwałtownie obnizajacych sie wartosciach glikemii. W dalszej czesci pracy wlasciwe pojecie IAH jest juz uzywane stale i tak tez powinno od samego poczatku rozprawy.

2. Dlaczego jednym z kryteriów wyłączenia z udziału w badaniu było występowanie klinicznych objawów neuropatii cukrzycowej? Powikłanie to często prowadzi do zaburzenia odczuwania hipoglikemii i włączenie do badania tej grupy chorych wzbogaciłoby jego wyniki.
3. Pewną słabością projektu jest brak grupy kontrolnej w interwencyjnej części badania – przez rok odczuwanie hipoglikemii mogło zmienić się (także poprawić) bez przeprowadzonego szkolenia. Uwzględnienie w badaniu grupy kontrolnej nieinterwencyjnej pozwoliłoby w pełni ocenić znaczenie kliniczne przeprowadzonego treningu.
4. Nie podano uzasadnienia dla przeprowadzenia ciągłego monitorowania glikemii jedynie u 46 (19%) osób badanych (w tym u 18 z IAH) ani kryteriów wyboru pacjentów, u których przeprowadzono to badanie (powinny one być podane w opisie wizyty II, str. 33) W związku z niewielką liczbą osób poddanych CGMS wyniki w tym zakresie należy interpretować z ostrożnością.
5. Dlaczego w modelu regresji logistycznej nie uwzględniono wartości HbA1c?
6. I z uwag drobniejszego kalibru:
 - a. Przy tak rozległej prezentacji Wyników wskazane byłoby sporządzenie ich podsumowania na końcu tej części pracy.
 - b. Wnioski (str. 86) są *de facto* wynikami, a najtrafniej wnioski przedstawiono w ostatnim akapicie Dyskusji (str. 85).
 - c. Załącznik nr 5 zawiera zgodę pacjenta na udział w badaniu i jest to najkrótsza zgoda pisemna jaką niżej podpisany kiedykolwiek widział – elementem formularza zgody chorego powinien być opis protokołu badania, określenie korzyści i zagrożeń, jakie dla pacjenta niesie udział w badaniu itd. Należy domniemywać, że wyjaśnienia te uczestnicy badania

otrzymywali w formie pisemnej w odrębnym dokumencie, powinien on jednak być również dołączony do rozprawy.

- d. W pracy występują nieliczne błędy nazewnictwa (np. „stężenie HbA1c” zamiast „wartość HbA1c”, „stężenie glikemii” zamiast „glikemia”, „pochodzenie” zamiast „miejsce zamieszkania”), błędy rzeczowe (np. pakiet statystyczny Statistica jest produkowany przez firmę StatSoft, a nie Dell) oraz pojedyncze błędy edytorskie (np. „długo działający” pisze się osobno).

Powyższe uwagi nie umniejszają ogólnie bardzo pozytywnej oceny pracy doktorskiej mgr Katarzyny Czyżewskiej. Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi wyjątkowo wartościową analizę istotnego i złożonego problemu współczesnej medycyny – występowania zaburzeń w odczuwaniu hipoglikemii u osób dorosłych z cukrzycą typu 1 i możliwości ich korygowania. Przeprowadzenie tych żmudnych i długo trwających (roczna obserwacja osób poddanych szkoleniu) badań wymagało od mgr Katarzyny Czyżewskiej bardzo dużego nakładu pracy, poznania procesów patofizjologicznych regulacji glikemii, zasad i treści wyspecjalizowanej edukacji diabetologicznej oraz ogromnej konsekwencji w realizowaniu protokołu badania, przede wszystkim w zakresie szkolenia chorych z IAH – udało Jej się to wyśmienicie. Na podkreślenie też zasługuje fakt, że przedmiot rozprawy doktorskiej i wszystkie elementy przeprowadzonego badania mają ścisły związek z zawodem mgr Katarzyny Czyżewskiej – zawodem pielęgniarki. Wnioski z recenzowanej pracy będą mogły być zatem zastosowane natychmiast, w Jej codziennej pracy w ramach diabetologicznego zespołu terapeutycznego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* i w związku z powyższym przedstawiam Wysokiej Radzie Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

wniosek o dopuszczenie mgr Katarzyny Czyżewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na kompleksowość przeprowadzonego badania (badanie przekrojowe z elementami badania interwencyjnego) oraz jego bardzo wysoką wartość kliniczną składam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Katarzyny Czyżewskiej.

prof. dr hab. med.
Leszek Czupryniak
specjalista chorób wewnętrznych
i diabetologii



prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Leszek Czupryniak

Warszawa, 25 czerwca 2021 r.