

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, DIABETOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

80-211 Gdańsk ul. Dębinki 7
Kierownik Kliniki : Prof. dr hab. n. med. MAŁGORZATA MYŚLIWIEC
e-mail: malgorzata.mysliwiec@gumed.edu.pl

Tel. (48-58) 349-28-98
Fax: (48-58) 349-28-48

Gdańsk, dnia 03.09.2021 r.

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych

mgr Katarzyny Czyżewskiej

p.t. „Nieświadomość hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1”

Przedstawiona mi do oceny praca obejmuje: 86 stron tekstu, 175 pozycji cytowanego piśmiennictwa. Układ pracy jest klasyczny i obejmuje: Wstęp (str. 8-28), Cel pracy (str. 29), Materiały i metody badań (str. 30-31), Wyniki (str. 35-74), Dyskusję (str. 75-85), Wnioski (str. 86). W pracy zawarto również: Spis treści, Spis rycin, Spis tabel, Kwestionariusz ankiety, Kwestionariusz Clarka, Test dla pacjenta z wiedzy na temat hipoglikemii, Indeks skrótów, Streszczenie w języku polskim i angielskim (str. 87-96).

Cel pracy został przedstawiony jasno i precyzyjnie. Mgr Katarzyna Czyżewska podjęła próbę określenia częstości występowania nieświadomości hipoglikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy zachorowali przed 18 rokiem życia oraz określenia czynników wpływających na występowanie nieświadomości hipoglikemii w tej grupie pacjentów. Cel pracy był realizowany w oparciu o porównanie częstości ciężkich hipoglikemii w grupach osób z prawidłowym odczuwaniem objawów hipoglikemii i z nieświadomością hipoglikemii oraz porównanie częstości występowania hipoglikemii stwierdzanych na podstawie ciągłego monitorowania glikemii u chorych z prawidłowym odczuwaniem objawów hipoglikemii i z nieświadomością hipoglikemii.

Oryginalną częścią postawionego celu pracy była ponadto ocena wpływu szkolenia i treningu w zakresie poprawy uświadamiania hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 z nieświadomością hipoglikemii w odniesieniu do redukcji ciężkich hipoglikemii.

Obszerny wstęp prezentuje współczesną wiedzę na temat epidemiologii i leczenia cukrzycy typu 1. Doktorantka przedstawiła dynamicznie narastającą liczbę osób chorych na cukrzycę zarówno w Polsce jak i na świecie. Słusznie podkreśliła we wstępie swojej pracy, że celem leczenia cukrzycy jest nie tylko wyrównanie metaboliczne choroby, utrzymanie jak najdłużej normoglikemii w ciągu doby, a tym samym zapobieganie ostrym i przewlekłym powikłaniom choroby, ale również zapewnienie osobom chorym na cukrzycę jak najwyższej jakości ich życia.

Mgr Katarzyna Czyżewska w oparciu o aktualne piśmiennictwo we wstępie przedstawiła metody współczesnej insulinoaterapii. Podkreśliła, że insulinoaterapia prowadzona za pomocą osobistej pompy insulinowej jest obecnie najbardziej zbliżona do fizjologicznego profilu wydzielania insuliny endogennej. Mocno zaakcentowała, że ten sposób insulinoaterapii zintegrowany dodatkowo z systemem ciągłego monitorowania glikemii (CGM) szczególnie ma zastosowanie u pacjentów z nieświadomością hipoglikemii.

We wstępie szczególnie wskazała problem hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1, która jest najczęściej występującym ostrym powikłaniem w tej grupie pacjentów i pozostaje jedną z najczęstszych pojedynczych przeszkód w uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego choroby. Doktorantka także przedstawiła przyczyny i objawy podmiotowe i przedmiotowe hipoglikemii, szczególnie podkreśliła niepokojący fakt występowania ciężkiej hipoglikemii u 13-46% chorych na cukrzycę typu 1, której częstość wzrasta wraz z czasem trwania choroby i w 50% przypadków występuje podczas snu.

W dalszej części wstępu Doktorantka szczegółowo przedstawiła następstwa hipoglikemii ciężkiej u pacjentów z cukrzycą typu 1, wymieniając zaburzenia neurologiczne, zaburzenia kardiologiczne, urazy, rozwój późnych powikłań naczyniowych.

Doktorantka słusznie podkreśliła jak ważna jest prewencja hipoglikemii, u pacjentów z cukrzycą typu 1, która jest jedną z głównych barier w uzyskaniu optymalnej kontroli glikemii u w tej grupie chorych. W prewencji hipoglikemii wskazała znaczenie zastosowanie insuliny analogowych, terapię za pomocą osobistych pomp insulinowych (OPI), szczególnie zintegrowanych z systemem ciągłego monitorowania glikemii. W dalszej części wstępu zdefiniowała nieświadomość hipoglikemii, przedstawiła jej przyczyny i konsekwencje łącznie z utratą zdrowia i życia pacjentów chorych na cukrzycę typu 1.

Dlatego uważam, że podjęte badania przez mgr Katarzynę Czyżewską mają duże implikacje kliniczne i terapeutyczne. Rozpoznanie u pacjentów z cukrzycą typu 1 nieświadomości hipoglikemii daje możliwość wyodrębnienia grupy pacjentów z potencjalnym wyższym ryzykiem występowania hipoglikemii, a następnie wprowadzenie u nich nowoczesnych technologii podaży insuliny i monitorowania efektów leczenia oraz zastosowania edukacji w celu przywrócenia prawidłowego odczuwania przez nich hipoglikemii.

Badaniami objęto 245 pacjentów z cukrzycą typu 1 będących pod stałą opieką Poradni Diabetologicznej NZOZ MAGMED w Łodzi w wieku od 18 do 37,5 lat z czasem trwania choroby od 2,1 do 32,2 lat. Wszyscy pacjenci leczeni byli metodą intensywnej funkcjonalnej insulinoterapii, 77,1% z nich realizowało ją poprzez wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI), a 22,9% przy użyciu osobistej pompy insulinowej (OPI). Wszyscy badani leczeni przy pomocy OPI otrzymywali analogi szybko działające, pacjenci stosujący MDI byli leczeni głównie analogami szybko działającymi (84,7%).

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi na wykonanie zaplanowanych badań (RNN/382/11/KB z dnia 17 maja 2011 roku).

Dane kliniczne i biochemiczne pacjentów, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu, uzyskano z dokumentacji poradnianej.

Doktorantka uwzględniła przed rozpoczęciem badań następujące parametry kliniczne i biochemiczne: wiek i płeć pacjenta, czas trwania choroby, współwystępowanie innych chorób, sposób insulinoterapii, rodzaje i dawki stosowanych insulin, poziom HbA_{1c}, albuminurię, lipidogram, kreatyninę, TSH, wyniki całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego, wyniki konsultacji okulistycznej.

W celu oceny świadomości odczuwania objawów hipoglikemii Doktorantka zastosowała wystandaryzowane 2 kwestionariusze opracowane przez Clarke'a i Golda.

Zaprogramowane w ten sposób badania przez mgr Katarzynę Czyżewską wniosły szereg istotnych spostrzeżeń, ważnych przede wszystkim z punktu widzenia klinicznego.

Doktorantka nieświadomość hipoglikemii stwierdziła u 28,2% badanych pacjentów na podstawie kwestionariusza Golda i u 24,9% na podstawie kwestionariusza Clarke'a. Istotne w pracy było wykazanie, że wiek i czas trwania choroby ma duży wpływ na występowanie hipoglikemii, pacjenci z nieświadomością hipoglikemii byli starsi i chorowali dłużej niż osoby bez tego powikłania., natomiast poziom wyrównania metabolicznego mierzony HbA_{1c} nie różnił się w obu badanych grupach. Z kolei odnotowano nieco niższy poziom HbA_{1c} w grupie osób z ciężkimi hipoglikemiami. Dowodzi to, że poziom HbA_{1c} nie odzwierciedla

prawdziwego obrazu przebiegu glikemii, dopiero zastosowanie systemów ciągłego monitorowania glikemii pozwala na prawidłowy wgląd w poziomy glikemii, ich wahań zarówno w kierunku hipo- jak i hiperglikemii. Doktorantka słusznie podkreśliła, że tylko zastosowanie CGM u pacjentów z upośledzoną świadomością hipoglikemii może zredukować czas spędzony w hipoglikemii oraz zmniejszyć liczbę ciężkich hipoglikemii, szczególnie u pacjentów, u których system ten jest zintegrowany z osobistą pompą insulinową, która działa terapeutycznie zatrzymując podaż insuliny przy zmniejszaniu się poziomu glikemii. To sprawia, że chorzy odczuwają mniej stresu związanego z leczeniem i mają większe poczucie bezpieczeństwa.

Oryginalną częścią przeprowadzonych badań była ocena czynników ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii na podstawie analizy wieloczynnikowej. Procent wartości glikemii ≤ 70 mg/dl oraz nieświadomość hipoglikemii wg Clarke'a okazały się niezależnymi predyktorami ciężkiej hipoglikemii. Stąd słusznie Doktorantka pisze w dyskusji, że mając na uwadze, iż nieświadomość hipoglikemii jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii należy podjąć działania poprawiające odczuwanie hipoglikemii. Stąd interesujące były uzyskane przez Doktorantkę wyniki interwencyjnych zaplanowanych badań mających na celu sprawdzenie, czy u pacjentów ze stwierdzoną nieświadomością hipoglikemii zastosowanie treningu odczuwania objawów hipoglikemii wpłynie na redukcję częstości ciężkich hipoglikemii. Po 12 miesiącach od interwencji odnotowano u połowy pacjentów istotną poprawę świadomości hipoglikemii oraz istotnie niższą liczbę ciężkich hipoglikemii. Doktorantka wykazała znaczący efekt przeprowadzonej u pacjentów edukacji i treningu w odczuwaniu objawów hipoglikemii obok zastosowania nowoczesnych technologii w leczeniu cukrzycy typu 1, do których pacjenci powyżej 26 roku życia jeszcze nie mają szerokiego dostępu z powodu braku ich refundacji w tej grupie chorych.

Spośród licznych uzyskanych przez Doktorantkę wyników przeprowadzonych badań na uwagę zasługują następujące istotne spostrzeżenia.

1. U co czwartego pacjenta chorego na cukrzycę typu 1 występują zaburzenia odczuwania hipoglikemii
2. Wśród pacjentów z nieświadomością hipoglikemii w porównaniu z pacjentami bez nieświadomości hipoglikemii zaobserwowano wyższą liczbę ciężkich niedocukrzeń. Po przeprowadzeniu treningu odczuwania hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 z nieświadomością hipoglikemii odnotowano istotną poprawę świadomości hipoglikemii oraz redukcję liczby ciężkich hipoglikemii

Końcowe wnioski oceniającego:

1. Praca stanowi prawidłowo napisaną publikację, w której przedstawiono problem nieświadomości hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Doktorantka potrafiła powiązać wyniki badań biochemicznych ze stanem klinicznym pacjentów z cukrzycą typu 1 i sprecyzować wnioski wynikające z tych współzależności. Świadczy to o dużym zaangażowaniu osobistym w realizację badań i dobrej współpracy zespołowej.

2. Prezentacja wyników badań własnych, w tym tabele i ryciny stanowią wzorowo przygotowaną dokumentację naukowo-badawczą.

3. Wstęp do pracy i prawidłowo przeprowadzona dyskusja świadczą o dużej wiedzy Doktorantki w zakresie problemu hipoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 oraz umiejętności precyzowania spostrzeżeń i wniosków wynikających z przeprowadzonych badań.

Ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych mgr Katarzyny Czyżewskiej jest wysoce pozytywna, spełnia ona wszelkie warunki określone przez aktualną Ustawę o tytule naukowym i stopniach naukowych i wnioskuję o dopuszczenie przez Wysoką Radę Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi mgr Katarzynę Czyżewską do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz równocześnie **wnioskuję o wyróżnienie pracy „Nieświadomość hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1”**, ponieważ stanowi ona cenny wkład kliniczny w dziedzinie diabetologii.

Wykazane przez Doktoranta w czasie realizacji pracy doktorskiej prawidłowe myślenie, wysoce profesjonalne wykorzystanie dostępnych badań biochemicznych i klinicznych dla rozwiązywania postawionych sobie zadań badawczych, oraz poprawność merytoryczna i rzetelność ich wykonania, uzasadniają wniosek o wyróżnienie w/w pracy.

K I E R O W N I K
Katedry i Kliniki Pediatrii,
Diabetologii i Endokrynologii
Gdański Uniwersytet Medyczny


prof. dr hab. n. med. Małgorzata Myśliwiec