

Poznań, 23.08.2021 r.

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

Recenzja
rozprawy przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych
przez lek. Oskara Kublina
pt. Ocena przydatności wybranych systemów śródtkankowego pomiaru stężenia
glukozy w optymalizacji leczenia cukrzycy
Promotor: dr hab. n. med. Mariusz Stępień professor uczelni
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Rozprawa doktorska lek. Oskara Kublina dotyczy niezwykle istotnego i interesującego zagadnienia klinicznego jaki stanowi w terapii cukrzycy kontrola glikemii. Podjęty temat okraszony jest smakiem nowości, a dotyczy oceny nowych rozwiązań technologicznych pozwalających poprawić jakość kontroli glikemii. Temat jest wrażliwy i drażliwy, z punktu widzenia działań komercyjnych, gdyż dotyczy usprawnień typu Do It Yourself (Zrób to sam) pozwalających na zamianę dostępnego produktu monitorującego stężenie glukozy metodą skanowania na urządzenie monitorujące w czasie rzeczywistym stężenie glukozy w płynie śródtkankowym. Badanie testuje świat rzeczywisty, w którym względnie wielu pacjentów z cukrzycą użytkowników Freestyle Libre korzysta z nakładek będących przekaźnikami danych z sensora Libre do smartfonu w technologii Bluetooth. Systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy są technologią XXI wieku, która zrewolucjonizowała leczenie cukrzycy. Niezależnie do wieku technologia ta uwalnia chorego na cukrzycę od bólu nakłuwania opuszek palców, zwiększa bezpieczeństwo i poprawia efektywność terapii przeciwhiperglykemicznej, szczególnie insulinoterapii. Korzystający z systemów pacjent ma wgląd nie tylko w aktualną glikemię, ale uzyskuje informacje o trendzie zmian i historii stężenia glukozy. Takie dane są szczególnie ważne w sytuacjach dynamicznych zmian glikemii i szczególnego zagrożenia związanego z hipoglikemią np. w trakcie uprawiania sportu, prowadzenia pojazdu, pracy na wysokości. Technologia ciągłego monitorowania stężenia glukozy (cgm) wyznacza także nowe kategorie wyrównania glikemicznego pacjenta ze zdefiniowaniem czasu spędzanego w docelowym zakresie glikemii, poniżej i powyżej tego zakresu oraz pozwala zdefiniować zmienność glikemii.

Będąca przedmiotem recenzji praca posiada typowy układ dla rozpraw doktorskich w formie monografii.

Wstęp stanowi obszerny w tekście i treści wprowadzenie do celu pracy. Pierwszy akapit wręcz można określić klasyką rozpraw doktorskich dotyczących cukrzycy, w którym Autor przywołuje czasy starożytne w osobie Areteusa z Kapadocji i aktualne dane epidemiologiczne dotyczące cukrzycy. We wstępie opisane zostały zwięzłe metody kontroli glikemii z wykorzystaniem glukometrów, scharakteryzowano systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy oraz dostępne tzw. nakładki na system FreeStyle Libre będące przekaźnikami danych z sensora do smartfona w technologii Bluetooth. Przedstawiono wyniki badań klinicznych, w których porównano systemy cgm z klasyczną samokontrolą glikemii prowadzoną za pomocą glukometru.

Kolejnym otwartym we wstępie tematem jest zasygnalizowanie technologicznych możliwości analizy danych glikemicznych i słuszne wskazanie ich przydatności w telemedycynie.

Założenia pracy zostały sformułowane jasno i precyzyjnie uzasadniają podjęty cel pracy, którym była: ocena przydatności wybranych systemów śródtkankowego pomiaru stężenia glukozy ze szczególnym uwzględnieniem stosowania dodatkowych nakładek do urządzenia Freestyle Libre w optymalizacji leczenia cukrzycy, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

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

Badanie prowadzono w oparciu o ankietę zamieszczoną w internecie na portalu społecznościowym Facebook w polskojęzycznych grupach o tematyce diabetologicznej lub w zdecydowanej mniejszości zaproszenie do udziału w badaniu było skierowane do nieprzypadkowych osób. Warunkiem uczestniczenia w badaniu było stosowanie Freestyle Libre, w analizie uwzględniono tylko osoby używające system fgm przez co najmniej 3 miesiące z minimum jednym sensorem w miesiącu. W finalnej analizie uwzględniono 132 osoby w szerokim zakresie wieku od 3 lub 4 lat do 61 lub 62 lat. W części „Materiał” wskazany jest przedział wiekowy od 3 do 61 lat, a w sekcji „Wyniki” kilka stron dalej wskazano przedział wiekowy od 4 do 62 lat. Zapewne jest to niedopatrzanie edytorskie, ale wymagające jednoznacznego wskazania przedziału wiekowego. Mimo, że typ cukrzycy nie był kryterium włączenia, to oprócz 1 uczestnika badania z cukrzycą wtórną w przebiegu mukowsicydozy, pozostali mieli rozpoznaną cukrzycę o podłożu autoimmunologicznym, czyli cukrzycę typu 1. Ponad połowa

użytkowników is-cgm (fgm) tj. 84 osoby, stosowała urządzenia przekazujące dane z sensora do smartfona tzw. nakładki Blucon lub MiaoMiao pozwalające na zamianę systemu ciągłego monitorowania glukozy metodą skanowania na ciągle monitorowanie stężenia glukozy w czasie rzeczywistym.

W analizie wyodrębniono podgrupy wg kryterium wieku, dokonano podziału na dzieci do 18 roku życia i dorosłych oraz według kolejnego kryterium stosowania, bądź nie stosowania nakładki na sensor. W ten sposób wyodrębniono dwie podgrupy dzieci i dorosłych korzystające z Freestyle Libre z nakładką oraz odpowiednio grupy kontrolne dziecięcą i dorosłych monitorujących stężenie glukozy metodą skanowania. Struktura badania pociągnęła za sobą dysproporcje liczbowe. Standardowe użycie fgm deklarowało 18 dorosłych i 30 dzieci, modyfikację z zastosowaniem nakładki odpowiednio 22 dorosłych i 62 dzieci uczestniczących w badaniu.

Metodyka badania została opisana szczegółowo i wyczerpująco. Zastosowane metody dobrano adekwatnie dla potrzeb badania z pełną świadomością czynników limitujących związanych z ankietyzacją internetową.

W analizie statystycznej zastosowano adekwatne dla potrzeb badania testy.

Wyniki badania przedstawiono na 18 stronach w postaci tekstowej, tabelarycznej i na rycinach. Wyniki opisano w sposób uporządkowany, z logiczną konsekwencją względem metod badawczych. Rzetelność danych, szczególnie w grupie pediatrycznej wzmacnia fakt, że w prawie 100% odpowiedzi na pytania w ankiecie udzielał rodzic. Interesujące są dane ankietowe dotyczące insulinoterapii. 19 z 40 dorosłych deklarowało terapię przy użyciu osobistej pompy insulinowej, w przewadze w grupie badanej 12 osób. Wśród 92 dzieci 52 stosowało insulinoterapię przy użyciu osobistej pompy insulinowej, w tym w grupie badanej 32 dzieci. Po niestandardowe technologie wśród wypełniających ankietę dorosłych sięgali częściej mężczyźni, a w grupie dzieci przeważały dziewczynki.

W zakresie skuteczności leczenia cukrzycy w grupach zarówno dorosłych jak i dzieci wartość HbA_{1c} istotnie poprawiła się po zastosowaniu nakładek, osiągając rząd wartości zbliżony do użytkowników Freestyle Libre bez nakładki. Dzieci były lepiej wyrównane glikemicznie niż dorośli, co stanowi szczególny fenomen na mapie Europy i potwierdza wyniki m.in. badania prof. Szadkowskiej i wsp. PolPeDiab. Wskaźnikiem bezpieczeństwa insulinoterapii jest liczba epizodów ostrych powikłań tj. hipoglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zarówno w grupie dorosłych jak i dzieci deklarowana liczba epizodów hipoglikemii, w tym ciężkiej hipoglikemii istotnie zmalała po zamianie

isCGM, dzięki nakładce, na rtCGM. Analiza pojedynczych epizodów cukrzycowej kwasicy ketonowej (CKK) deklарowana przez ankietowanych z założenia czyni słabość statystyczną wyników. Jednakże, epizody CKK zgłaszane przed zastosowaniem nakładki nie pojawiły się w trakcie użytkowania systemu.

W obszarze ograniczeń w codziennych aktywnościach, w tym uprawiania sportu, oceniana grupa wskazuje odpowiedzi świadczące o radzeniu sobie z chorobą.

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

Wnioski w liczbie 3 odpowiadają na postawiony cel i uzasadnione są wynikami badań.

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

Praca napisana została niezwykle starannie z zachowaną logiką przekazu informacji w edytorskiej elegancji, choć nie uchronił się jej Autor od drobnych błędów.

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

1. Na str 9 rozprawy doktorskiej zostało napisane „[...] doustne leki przeciwcukrzycowe i/lub analogi GLP-1”, osobiście napisałabym doustne leki przeciwhiperglikemiczne, gdyż niezależnie od grupy wszystkie mają na celu zwalczać hiperglikemię, a większość z nich nie zapobiega cukrzycy oraz agoniści receptora dla GLP-1, do których oprócz analogów GLP-1 należą leki na bazie eksendyny.
2. W pracy kilkakrotnie użyto słowa „diabetyk”, chociaż w Polsce jest to określenie chorych na cukrzycę powszechnie i nawet mamy Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, to świat podkreśla, aby zastępować je określeniem osoba z cukrzycą
3. Na str 11 pisząc o systemach monitorowania stężenia glukozy w płynie śródtkankowym widnieje zdanie „[...] metody te są szczególnie zalecane jako

uzupełnienie klasycznych pomiarów glikemii”. Niektóre z systemów, w tym Freestyle Libre mają rejestrację pozwalającą na podejmowanie decyzji terapeutycznych, czyli *de facto* nie stanowią uzupełnienia, tylko podstawę kontroli glikemii. Informacje zawarte we wstępie nie uwzględniają najnowszych rozwiązań technologicznych, co stanowi tylko dowód na ogromne tempo postępu nowych technologii w diabetologii.

4. W trakcie badania dokonywana zmiana insulinoterapii realizowanej za pomocą wstrzykiwaczy na osobistą pompę insulinową mogła wpłynąć na wyniki i wydaje się, że celowym byłaby eliminacja tych uczestników badania z analizy.
5. Zapewne przez przeoczenie na rycinach 3 i 9 w opisie nie zaznaczono, że wyniki dotyczą wartości HbA1c i omyłkowo przy osi Y zamiast prawidłowej dla wartości HbA1c jednostki [%] jest jednostka [mg/dl]. Ponadto, na rycinach 4 i 10 brak wskazania, że ilość epizodów określono w jednostce czasu tygodnia.
6. W pracy nie uwzględniono danych z raportu AGP, a odkryłyby on interesujące dane dotyczące zmienności glikemii. Jak wiadomo, nie sama docelowa wartość HbA1c świadczy o dobrej kontroli glikemii.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska zawiera treści o dużym znaczeniu praktycznym i stanowi istotny wkład do dotychczasowej wiedzy na zadany temat. Rozprawa doktorska stanowi samodzielne rozwiązanie przez lek. Oskara Kublina problemu naukowego i jest wyrazem Jego dużej wiedzy teoretycznej i praktycznej w podjętym temacie.

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

Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Oskara Kublina do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

7734604
Prof. dr hab. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
specjalista chorób wewnętrznych i diabetologii



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