

Prof. dr hab. Małgorzata Szlachowska
Klinika Endokrynologii, Diabetologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Białymstoku
15-276 Białystok
ul. M.C. Skłodowskiej 24A

Białystok, 20.10.2023r.

Ocena pracy doktorskiej

lek. Barbary Biniek „Ocena częstości występowania niedoboru witaminy B₁₂, niedokrwistości, neuropatii obwodowej oraz zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z cukrzycą długotrwale leczonych metforminą”.

Tematem przedstawionej mi do oceny pracy jest ocena częstości występowania niedoboru witaminy B₁₂, niedokrwistości, neuropatii obwodowej oraz zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów z cukrzycą długotrwale leczonych metforminą.

Jest to bardzo istotny problem w diabetologii, chyba nie do końca doceniany i poznany. Gwarancją pracy na wysokim poziomie jest Promotorka - Prof. Dr hab. Katarzyna Cypryk. Gratuję Pani Promotor i Doktorantce wyboru tematu pracy.

Pierwsze doniesienie dotyczące związku pomiędzy niedoborem witaminy B₁₂ a stosowaniem metforminy, jak zaznacza lek. Barbara Biniek we Wstępie swojej pracy doktorskiej, pochodzi z 1969 roku. Do chwili obecnej nie jest do końca wyjaśniony mechanizm wpływu metforminy na metabolizm tej witaminy.

Praca lek. Barbary Biniek ma typowy układ dla pracy doktorskiej. Zawarta jest na 105 stronach druku i jest ilustrowana 12 tabelami i 33 rycinami.

Rozdział „Wstęp” liczy 26 stron, podzielony jest na 8 podrozdziałów, w którym lek. Barbara Biniek przedstawia zagadnienia dotyczące cukrzycy (definicja, epidemiologia oraz patogeneza, obraz kliniczny, powikłania i sposoby leczenia cukrzycy typu 2), metforminy (rys historyczny, budowa i funkcje w organizmie człowieka), niedoboru witaminy B₁₂ (epidemiologia na świecie i w Polsce, przyczyny i

1. Czy stosowanie metforminy w cukrzycy typu 2 przez okres 5 lat ma wpływ na stężenie witaminy B₁₂, w porównaniu z osobami, które nie przyjmowały metforminy ?
2. Czy dawka i okres ekspozycji na metforminę mają wpływ na stężenie witaminy B₁₂ we krwi osób z cukrzycą typu 2 ?
3. Czy potencjalny niedobór witaminy B₁₂ podczas stosowania metforminy ma swoje odzwierciedlenie kliniczne w zakresie parametrów hematologicznych, szczególnie wystąpieniu niedokrwistości, a także częstszym występowaniu neuropatii oraz zaburzeń funkcji poznawczych.

W podrozdziale „Materiał” Autorka ogólnie scharakteryzowała badaną grupę oraz kryteria do jej włączenia i wyłączenia. W podrozdziale „Metody” lek. Barbara Biniek przedstawiła kwalifikacje do badania, sposób przeprowadzenia badania podmiotowego i przedmiotowego, wykonane badania laboratoryjne i ocenę funkcji poznawczych. Na uwagę zasługuje dokładny opis metod diagnostycznych neuropatii. Jest to powikłanie cukrzycy zbyt późno rozpoznawane, badania są zbyt rzadko wykonywane, bo choć nie są skomplikowane, to jednak pracochłonne. Bardzo słusznie Doktorantka odstąpiła od opisywania metod oznaczania poszczególnych parametrów. Mam nadzieję, że Autorka przedyskutuje w rozdziale „Omówienie wyników” dostępność i koszt oznaczania przede wszystkim witaminy B₁₂, a dobrze byłoby stężenia kwasu foliowego i homocysteiny. Uważam, że część wykonanych badań, jak TSH, żelazo, TIBC, lipidogram, białko C-reaktywne czy jonogram, nie były konieczne do pokazywania, bo czynne infekcje były kryterium wykluczenia (CRP), a inne nie mają wpływu na stężenie witaminy B₁₂. Za dużo jest też rycin przedstawiających korelacje. Moim zdaniem można przedstawić tylko te istotne statystycznie. Ograniczenie ilości rycin byłoby bardziej przejrzyste.

Zastosowane metody do przeprowadzenia analizy statystycznej nie budzą zastrzeżeń. Uzyskane wyniki zostały opracowane przy pomocy odpowiednio dobranych testów.

stosowaniem metforminy a częstszym występowaniem niedoboru witaminy B12, to inne, również z 2018r. Elhadda i wsp. tej zależności nie potwierdzają. Doktorantka w swojej pracy nie stwierdziła istotnej statystycznie różnicy w zakresie stężeń witaminy B12 u pacjentów stosujących metforminę w stosunku do grupy kontrolnej. W piśmiennictwie polskim jest tylko jedno badanie z 2008r. przeprowadzone u 35 pacjentów z cukrzycą typu 2 dotyczące tego problemu. Dlatego należy podkreślić fakt, że Doktorantka wraz z Promotorką podjęły się próby zbadania tej zależności. Następnie lek. Barbara Biniek omawia dokładnie czynniki utrudniające porównanie uzyskanych własnych wyników z wynikami opublikowanymi przez innych autorów: różnice metodologiczne, populacyjne (etniczne, rasowe, genetyczne, kulturowe, dietetyczne, brak możliwości weryfikacji rzeczywistego czasu i dawki stosowania metforminy i innych leków oraz suplementów wpływających na stężenie witaminy B12.

Doktorantka w swojej pracy oznaczyła zarówno całkowite stężenie kobalaminy, jak i stężenie homocysteiny, jako tkankowego wykładnika niedoboru kobalaminy. Nie stwierdziła istotnych różnic w stężeniu homocysteiny w grupie stosującej metforminę i grupie kontrolnej. Ciekawe są wiadomości dotyczące wpływu na stężenie witaminy B12 stosowanej diety bezmięsnej, spożywania alkoholu, stosowania inhibitorów pompy protonowej. Nie wiadomo jaki wpływ na stężenie witaminy B12 ma polipragmazja czy stosowanie suplementów diety. Bardzo ważnym czynnikiem jest liczebność grupy badanej. W pracy Doktorantki nie jest to duża grupa. W piśmiennictwie liczebność waha się pomiędzy 200 a 1000 badanych, więc tym trudniejsze jest porównywanie wyników. Metaanaliza z 2022r. dotycząca 17 prac z 1644 wstępnie wyszukanych, podsumowuje dotychczasowy stan wiedzy w badanym przez Doktorantkę temacie. Wynika z niej, że niedobór witaminy B12 wystąpił średnio u 23,16% pacjentów przyjmujących metforminę i był istotnie częstszy niż w grupie pacjentów nie przyjmujących metforminy (17,4%) ($p=0,001$).

Polscy autorzy „Zaleceń interdyscyplinarnej grupy ekspertów: Zaburzenia związane z niedoborem witaminy B12 — diagnostyka i postępowanie” z 2023 r. sugerują, aby przy interpretacji wyniku pomiaru stężenia witaminy B12 wziąć pod

temacie porusza się bardzo swobodnie. Z dużą zdolnością i wyczerpująco uzasadnia i konfrontuje swoje wyniki z wynikami innych autorów.

Podsumowując, chciałabym jeszcze raz podkreślić bardzo trafny wybór tematu pracy, przejrzysty sposób przeprowadzenia badań. Niezależnie od braku istotnych statystycznie wyników pomiędzy grupą badaną i kontrolną, praca wnosi dużo informacji do wykorzystania w praktyce lekarza – diabetologa. Musimy być wyczuleni, żeby u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą, uwzględniając dokładny wywiad, badanie przedmiotowe i badania laboratoryjne, w odpowiednim momencie zastosować suplementację witaminą B12.

Moim zdaniem, rozprawa doktorska lek. Barbary Biniek w pełni spełnia warunki obowiązujących Ustaw (art. 13 Ustawy z dnia 14.marca 2003 r. Dz.U. z 2017r. poz. 1789 oraz art. 179 ust.1 z dnia 3.lipca 2018r.Dz.U. z 2018r. poz.1669 z póź.zm.) odnośnie stopnia doktora nauk medycznych

Tak więc, z wielką przyjemnością wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Barbary Biniek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

M. Szelachowska

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Szelachowska
specjalista chorób wewnętrznych
endokrynolog, diabetolog
4476355

Prof. dr hab. Małgorzata Szelachowska