

Prof. zw. dr hab. med. Grzegorz J. Dzida
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Lublin, 7.października 2023 r.

Ocena rozprawy doktorskiej lek. Barbary Biniek:

***„Ocena częstości występowania niedoboru witaminy B12,
niedokrwistości, neuropatii obwodowej oraz zaburzeń funkcji
poznawczych u pacjentów z cukrzycą
długotrwałe leczonych metforminą”***

Minęło już ponad 100 lat od zsyntetyzowania metforminy i ponad 65-lat od jej klinicznego zastosowania w leczeniu cukrzycy. Zastosowanie tej pochodnej biguanidu przechodziło różne koleje losu, ale od 1998 roku jej pozycja jako leku I wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2 wydawała się być niekwestionowana, aż do drugiej dekady tego wieku. Paradoksalnie dawne klasyczne przeciwwskazania do jej stosowania stały się nawet wskazaniami. Zauważono również, że jej długotrwałe stosowanie może wiązać się ze zmianami w mikrobiocie jelitowej czy zaburzać wchłanianie niektórych składników żywieniowych, w tym witamin z grupy B. Opublikowano dotychczas wiele badań dotyczących wpływu stosowania metforminy na wchłanianie witaminy B12, ale ich wyniki są niejednoznaczne. Podobnie jak tych odnoszących się do wpływu metforminy na funkcje poznawcze. Jedni autorzy upatrują w metforminie leku wiecznej młodości, inni to kwestionują. Stąd z wielkim zainteresowaniem zapoznałem się z rozprawą doktorską lek. Barbary Biniek.

Temat rozprawy wybrany przez Doktorantkę uważam za niezwykle ważny i aktualny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa ma układ typowy dla dysertacji doktorskich i składa się ze 105 stron wydruku komputerowego zawierającego również 33 rycin oraz 12 tabel.

Pracę rozpoczyna spis treści, objaśnienie skrótów używanych w tekście oraz kompetentnie napisany 14-stronicowy wstęp, w którym Doktorantka podaje najistotniejsze informacje uzasadniające podjęcie się wraz z Promotorką Prof. Dr hab. med. Katarzyną Cypryk tego zadania badawczego.

W rozdziale „Założenia i cel pracy” Doktorantka jasno precyzuje 1 cel pracy oraz 2 dodatkowe pytania badawcze, na które będzie poszukiwał a odpowiedzi w swoich badaniach:

1. Jaki jest wpływ długotrwałego stosowania metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 na stężenie witaminy B12?
2. Czy dawka i okres ekspozycji na metforminę mają wpływ na stężenie witaminy B12 we krwi chorych?
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?

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (RNN/318/17/KE) z dnia 17.10.2017 roku, a źródłem finansowania były środki przeznaczone na Zadanie Badawcze Wydziału Nauk o Zdrowiu UM w Łodzi.

W badaniu wzięło udział 88 osób z cukrzycą typu 2 hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM w Łodzi o co najmniej pięcioletnim czasie trwania choroby. Kryterium włączenia do grupy badanej było przyjmowanie preparatu metforminy w dawce nie mniejszej niż 1500 mg/dobę przez okres co najmniej 5 lat poprzedzających okres badania, zaś kryterium włączenia do grupy kontrolnej było nie stosowanie żadnego preparatu metforminy w ciągu 5 lat lub więcej przed przeprowadzeniem analizy. W dalszej części rozdziału Autorka przedstawia bardzo precyzyjne i słusznie przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia z badania. Z pacjentami zakwalifikowanymi do badania przeprowadzono wywiad oraz wykonano

badanie przedmiotowe, pobrano od nich próbki krwi do oznaczeń laboratoryjnych. Ponadto przeprowadzono testy mające na celu ocenę pod kątem występowania neuropatii i zaburzeń funkcji poznawczych. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej oparciu o dobrze dobrane testy.

W grupie badanej było 35 mężczyzn (61%) i 22 kobiety (39%), natomiast w grupie kontrolnej 15 mężczyzn (48%) i 16 kobiet (52%). Średni wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała (BMI) nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Średni czas trwania cukrzycy wyniósł 16 lat w grupie badanej, natomiast 14 lat w grupie kontrolnej. Średnia wartość HbA1c w grupie pacjentów stosujących metforminę wyniosła 9,55% vs. 8,95% w grupie pacjentów nie stosujących metforminy. Obie różnice nie były istotne statystycznie. W grupie badanej pacjenci przyjmowali metforminę średnio przez 14 lat, średnio w dawce 2596 mg/dobę. Natomiast ciekawe różnice dotyczyły stosowania niektórych leków przeciwhiperglykemicznych: w grupie badanej istotnie więcej pacjentów stosowało leki z grupy inhibitorów SGLT-2 (66,7 vs. 18,2%), natomiast w grupie kontrolnej pacjenci istotnie częściej leczenia byli za pomocą leków z grupy pochodnych sulfonilomocznika (72,7 vs. 16,7%). Różnice te nie powinny mieć jednak wpływu na badane parametry.

Autorka przedstawia uzyskane wyniki skrupulatnie zachowując przy tym ich przejrzystość.

W następnym rozdziale dysertacji Doktorantka prowadzi merytoryczną dyskusję uzyskanych wyników w oparciu o dobrze dobraną aktualną literaturę światową. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Autorka ustosunkowuje się do uzyskanych wyników z ostrożnością, zdając sobie sprawę z ograniczeń przeprowadzonych badań własnych. Godny uznania jest krytycyzm, z którym Doktorantka podchodzi do wyników badań własnych, celnie wskazując na czynniki mogące wpływać istotnie na ich niejednoznaczność, że wymienię chociażby różnice żywieniowe, ilość spożywanego alkoholu, nie mówiąc już o normach laboratoryjnych i punktach odcięcia. Przed podaniem wniosków z badania Doktorantka pokusiła się nawet o ciekawe podsumowanie uzyskanych wyników badań: *„Na podstawie przeprowadzonego przeze mnie badania niemożliwe jest sformułowanie*

*iednoznacznych wniosków. Temat ten w obliczu pojawiających się sugestii w zaleceniach międzynarodowych powinien być zgłębiony i odniesiony do populacji polskiej, ze względu na występujące cechy różniące ją od innych, takie jak dieta, spożycie alkoholu, czy częstość stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego. Brak spójnych wniosków potwierdza złożoność problemu i wskazuje na konieczność dalszych badań w tym zakresie na większej grupie pacjentów.**

Pracę podsumowują jednak 3 wnioski (*in extenso*):

1. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono korelacji pomiędzy długotrwałym (>5 lat) stosowaniem metforminy u chorych z cukrzycą typu 2 a całkowitym stężeniem witaminy B12 oraz występowaniem jej niedoboru, a także podobnej korelacji ze stężeniem homocysteiny.
2. Dawka dobową i czas ekspozycji na metforminę w badanej populacji nie korelowały ze stężeniem witaminy B12.
3. Nie wykazano odzwierciedlenia klinicznego długotrwałego stosowania metforminy na parametry hematologiczne, w tym wystąpienie niedokrwistości oraz częstsze występowanie neuropatii i zaburzeń funkcji poznawczych.

Po rozdziale „Wnioski” następują streszczenia w języku polskim i angielskim, spis tabel i rycin oraz zestawienie piśmiennictwa, które jest aktualne, dobrze dobrane, obejmuje 95 pozycji literaturowych i zawiera wszystkie najważniejsze publikacje w tej dziedzinie. W aneksach Autorka dołącza wzory zastosowanych kwestionariuszy.

Reasumując, całość rozprawy oceniam bardzo dobrze. Temat pracy jest aktualny i interesujący. Cel pracy został w pełni osiągnięty w oparciu o dobrze dobraną metodykę. Wyniki badań przedstawione zostały w sposób klarowny a następnie omówione w oparciu o wyniki badań innych autorów ze świadomością ograniczeń badań własnych.

Wnioski kończące pracę dowodzą, że cel badania został w pełni zrealizowany, mimo nieuzyskania satysfakcjonujących Doktorantkę wyników. Natomiast zdecydowanie są one ,z punktu widzenia recenzenta, satysfakcjonujące i być może będą stanowić inspirację i wyzwanie dla Doktorantki w aspekcie dalszych badań naukowych.

Jako recenzent chciałbym podczas publicznej obrony dysertacji uzyskać odpowiedź na pytanie: „Które w wymienionych w dyskusji czynników zakłócających mogły mieć największy wpływ na uzyskane wyniki oraz które z nich mogłyby stanowić kryterium wyłączenia z przyszłych badań?”

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam pozytywnie. Stanowi ona własny dorobek naukowy Autorki i świadczy o umiejętności samodzielnego zaprojektowania i przeprowadzenia badań w oparciu o adekwatne instrumentarium badawcze, stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Uzyskane wyniki wnoszą element nowości do współczesnego stanu wiedzy i a także niosą ze sobą aspekt praktyczny.

Staranne opracowanie edytorskie i interesujący temat sprawiły, że lektura pracy była dla recenzenta przyjemnością.

Wniosek końcowy:

Rozprawa doktorska lek. Barbary Biniek spełnia warunki właściwej Ustawy [art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) odnośnie stopnia doktora nauk medycznych, bowiem:

1. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego;
2. Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną w dyscyplinie medycyna;
3. Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenie lek. Barbary Biniek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. GRZEGORZ DZIDA
Specjalista chorób wewnętrznych,
hipertensjologia, diabetologia
7471222

Prof. dr hab. med. Grzegorz J. Dzida