



Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Emilia Kowalczyk-Korcz

pt.: „Czynniki wpływające na poprawę czasu spędzonego w glikemii docelowej.”

Promotor: Prof. dr hab. n med. Agnieszka Szypowska

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęściej występujących chorób autoimmunizacyjnych w populacji pediatrycznej. Jest to schorzenie wymagające dużej samodyscypliny i zaangażowania pacjenta w proces terapeutyczny. Niezbędnym narzędziem w skutecznym zarządzaniu cukrzycą jest regularna kontrola glikemii. Przez ostatnie 100 lat sposoby kontroli stężenia glukozy zmieniły się diametralnie. Systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy (ang. *continuous glucose monitoring*, CGM) są obecnie bardzo dynamicznie rozwijającą się technologią w dziedzinie diabetologii. W związku z coraz większą dokładnością oraz zaawansowaniem systemów monitorowania stężenia glukozy, a jednocześnie ich powszechną dostępnością pojawiły się w piśmiennictwie naukowym nowe wskaźniki prawidłowej kontroli glikemii. Na szczególną uwagę zasługuje wskaźnik czasu spędzonego w glikemii docelowej (ang. *time in range*, TIR), który jest ściśle związany z występowaniem powikłań pod postacią mikrangiopatii oraz makrangiopatii. Opublikowano wiele opracowań, w tym wiodący międzynarodowy konsensus dotyczący docelowych wartości glikemii dla pacjentów stosujących systemy CGM (Battelino i wsp. 2019), zaakceptowany i zaadoptowany przez wiele międzynarodowych towarzystw, w tym także Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD). Do celów leczenia cukrzycy dotyczących kontroli glikemii poza wskaźnikiem HbA1c włącza się obecnie także parametry z systemów CGM, ze szczególnym uwzględnieniem wskaźnika TIR (70–180mg/dl, 3,9–10mmol/l), którego docelowa wartość powinna wynosić >70%. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy bardzo ważnego i aktualnego tematu jakim jest analiza czynników wpływających na zwiększenie TIR, ponieważ zawarta w wytycznych wartość ponad 70% (a ostatnio nawet > 80%) nie jest łatwa do osiągnięcia pomimo równoległego stosowania również najnowszych technologii podawania insuliny.

Podstawę przedstawionej mi do oceny dysertacji doktorskiej stanowią trzy publikacje oryginalne, których celem było określenie, co warunkuje wydłużenie czasu spędzonego w glikemii docelowej przez dzieci i nastolatków chorujących na cukrzycę typu 1. Praca powstała w ośrodku znanym mi, w Polsce i świecie z prowadzenia badań o bardzo wysokim standardzie warsztatu naukowego, których metodyka zawsze budziła mój szczerzy podziw (badania randomizowane, double-blinded). Prace napisane są w formie spójnego tematycznie cyklu prac, wszystkie w języku angielskim:

1. **Kowalczyk-Korcz, E.; Dymińska, M.; Szypowska, A.** Super Bolus—A Remedy for a High Glycemic Index Meal in Children with Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy?—A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Nutrients* 2024, 16, 263. <https://doi.org/10.3390/nu16020263> (IF: 5,9, MEIN: 140 pkt)
2. **Kowalczyk-Korcz E., Szypowska A.** Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study. *Int J Diabetes Dev Ctries* (2024). <https://doi.org/10.1007/s13410-024-01310-y> (IF: 0,9, MEIN: 20 pkt)
3. **Kowalczyk E, Dzygał K, Szypowska A.** Super Bolus: a remedy for a high glycemic index meal in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy?-study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022, 29;23(1):240. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06173-4>. (IF: 2,5, MEIN: 100 pkt)

Łączna punktacja cyklu prac wynosi 260 pkt MEIN oraz 9,3 pkt IF. We wszystkich publikacjach doktorantka jest wiodącym, pierwszym autorem, stosowną dokumentację poświadczającą istotny wkład w powstanie prac dołączyła do opracowania.

Rozprawę doktorską lekarz Emilii Kowalczyk-Korcz stanowi opracowanie liczące w sumie 90 stron. Praca rozpoczyna się od wykazu publikacji będących podstawą dysertacji doktorskiej (j.w.), następnie zawiera kolejno: spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp i uzasadnienie pracy, założenia i cele pracy, załączone trzy opublikowane prace, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo, oświadczenia współautorów prac. Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań, informację zamieściła na 86 stronie opracowania.

Wstęp opracowania stanowi wyczerpujące kompendium wiedzy na temat systemów ciągłego monitorowania glikemii i ich zastosowania w cukrzycy typu 1, będące wprowadzeniem do istoty prac oryginalnych. Treść tej części może stanowić oddzielny materiał na bardzo dobrą edukacyjną pracę pogładową, do napisania której zachęcam doktorantkę. Pozwolę sobie również w tym miejscu zasugerować, że istnieją polskie bardzo dobre czasopisma wydawane w języku angielskim, z różnych przyczyn niekoniecznie posiadające współczynnik cytowań IF, ale z wystarczająco dobrą punktacją MNISW. Publikacja w nich niewątpliwie miałaby szerokie grono polskich czytelników, a zapewne i liczne cytowania. Zasadnicze zaś treści wprowadzenia zawarła autorka w każdej pracy oryginalnej oddzielnie, nie powielając tym samym opisywanej tematyki.

Zasadniczym celem badań lekarz Emilii Kowalczyk-Korcz było:

- poszukiwanie czynników dotyczących sposobu leczenia oraz codziennych nawyków wśród dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę typu 1, które przyczyniają się do wydłużenia TIR,
- ocena, czy Super Bolus jest skuteczną strategią redukcji hiperglikemii poposiłkowej w odniesieniu do produktów o wysokim IG i prowadzi do wydłużenia TIR.

W pracy oryginalnej, "Factors affecting the prolongation of glycemic time in range among children with type 1 diabetes using continuous glucose monitoring systems: A case control study." celem badania było zidentyfikowanie czynników, które wpływają na wydłużenie czasu glikemii w zakresie wartości

docelowych oszacowanym na podstawie CGM wśród dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Doktorantka przeanalizowała dane pochodzące od 110 dzieci (1-17 lat) chorujących na cukrzycę typu 1 powyżej roku, leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny za pomocą pompy insulinowej stosujących CGM co najmniej 3 miesiące, z czasem rejestracji danych >70%. Rodzice lub prawni opiekunowie proszeni byli także o wypełnienie kwestionariusza dotyczącego codziennych nawyków oraz wykorzystywanych funkcji pompy insulinowej. Lekarka Emilia Kowalczyk-Korcz podzieliła uczestników badania na dwie grupy: osiagających cele terapeutyczne (TIR >70%) oraz niespełniających tych kryteriów (TIR <70%). Grupa z TIR <70% charakteryzowała się powtarzającymi się epizodami hiperglikemii oraz wysokim wskaźnikiem zmienności glikemii. Pacjenci z TIR >70% znacznie częściej korzystali z systemu wstrzymania podaży insuliny przed niskim poziomem glikemii, zachowywali odpowiednie interwały czasowe między podaniem insuliny a spożyciem posiłku, korzystali z funkcji pompy insulinowej "kalkulator bolusa" oraz częściej generowali elektroniczne raporty z oprogramowania pompy insulinowej lub systemu CGM. W obydwu grupach odnotowano akceptowalny odsetek hipoglikemii (3%), niezależnie od osiągniętych wartości TIR. W powyższym badaniu doktorantka wykazała, iż głównym problemem pacjentów nieosiagających celu terapeutycznego, jakim jest TIR >70% są powtarzające się epizody hiperglikemii oraz duża zmienność glikemii. Czynniki, które mogą powodować wydłużenie TIR to: stosowanie zaawansowanych funkcji systemów CGM, zachowanie odpowiedniego odstępu czasowego od podaży insuliny do spożycia posiłku, stosowanie funkcji „kalkulator bolusa” oraz duże zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny (regularne, samodzielne generowanie raportów z oprogramowania pompy i CGM).

W drugiej części rozprawy doktorskiej lekarka Emilia Kowalczyk-Korcz przedstawiła wyniki badania z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, typu cross-over. Praca „Super Bolus—A Remedy for a High Glycemic Index Meal in Children with Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy?—A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial” oraz jej szczegółowy, opublikowany protokół miała na celu wykazanie, czy SB jest efektywniejszą metodą zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, niż bolus standardowy (ang. *normal bolus*, NB). Na podkreślenie zasługuje fakt, iż ze względu na dużą istotność kliniczną badanie zostało nagrodzone grantem ISPAD- JDRF Fellowship podczas ISPAD Science School w 2021r. Super bolus został zdefiniowany, jako zwiększenie dawki insuliny doposiłkowej obliczonej na podstawie indywidualnego współczynnika insulina-wymennik węglowodanowy o 50% z jednoczesnym wstrzymaniem podaży insuliny bazalnej przez 2 godziny. NB został zdefiniowany jako dawka insuliny doposiłkowej obliczona na podstawie ICR. Do badania zakwalifikowano 72 dzieci, w wieku 10-17 lat, chorych na cukrzycę typu 1 powyżej roku, leczonych metodą CSII > 3 miesiące. Wszyscy pacjenci podczas badania byli hospitalizowani, współczynniki ICR były ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie glikemii mierzonej 2 godziny po posiłku. Interwencją było spożycie śniadania o wysokim IG (płatki śniadaniowe z mlekiem) o tej samej porze przez 2 dni. W losowej kolejności uczestnicy otrzymywali do śniadania SB lub NB. Pierwotnym punktem końcowym było stężenie glukozy zmierzone za pomocą glukometru (ang. *self-monitoring of blood glucose*, SMBG) w 90-tej minucie okresu obserwacji (okres obserwacji wynosił 180 minut). Podczas całego czasu trwania badania pacjenci byli podłączeni do tego samego CGM oraz mieli wykonywane oznaczenia SMBG co 30 minut. W niniejszym badaniu doktorantka wykazała, iż SB jest skuteczną strategią zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej. Po podaży SB odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości glikemii podczas całego okresu obserwacji (także w pierwotnym punkcie końcowym). Ponadto, po zastosowaniu SB pacjenci przebywali istotnie dłużej w zakresie docelowych wartości glikemii, w porównaniu z NB. SB powodował jednak częstsze występowanie epizodów hipoglikemii. Niemalże 90% z nich stanowiły epizody

alertowego stężenia glukozy (54-69 mg/dl, 3.0–3.8 mmol/L), które pojawiały się pod koniec okresu obserwacji. Po zastosowaniu NB odnotowano istotnie wyższy odsetek epizodów hiperglikemii oraz ponad dwukrotnie dłuższy czas spędzony w hiperglikemii. Biorąc pod uwagę powyższe wynioskowano, że SB jest skuteczną strategią zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, jednak czas wstrzymania podaży insuliny bazalnej powinien być wydłużony, np. do 3 godzin.

We wszystkich 3 pracach oryginalnych doktorantka zastosowała nie budzące zastrzeżeń różnorodne metody statystyczne, odpowiadające wykonywanym obliczeniom i prezentowanym wynikom. Metodyka prac w oryginałach załączonych PDF (zgodnie z oczekiwaniami recenzenta) jest imponująca i również nie budzi żadnych wątpliwości. Sposób prezentacji wyników (tabele i ryciny) świadczy o dużym profesjonalizmie naukowym ale i praktyczno-klinicznym doktorantki i doskonałym przygotowaniu jej do dalszej pracy naukowej.

Całość doktoratu kończy rozdział zatytułowany podsumowanie i wnioski, w którym lekarz Emilia Kowalczyk-Korcz w dojrzały i krytyczny sposób podsumowuje wyniki swoich badań. Rozdział ten, bardzo ciekawy, zawiera najważniejsze obserwacje ze wszystkich trzech prac. Na podstawie przeprowadzonych badań doktorantka wyciągnęła wnioski w pełni odpowiadające postawionym celom, wnioski te są zawarte w poszczególnych PDF załączonych prac oraz przy każdej omawianej pracy.

Hiperglikemia i duża zmienność glikemii to główne problemy pacjentów z cukrzycą typu 1, które uniemożliwiają osiągnięcie celu terapeutycznego, jakim jest wskaźnik TIR 70-180 mg/dl (3,9–10 mmol/l) powyżej 70%. Czynniki, które mogą przyczyniać się do wydłużenia TIR to: o zachowanie odpowiedniego odstępu czasu między podaniem insuliny a spożyciem posiłku, stosowanie systemu wstrzymania podaży insuliny przed niskim poziomem glikemii, korzystanie z funkcji pompy insulinowej kalkulator bolusa, zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny (generowanie raportów elektronicznych z CGM i pompy insulinowej w środowisku domowym). W badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, typu cross-over wykazano, że SB jest efektywniejszą metodą zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, niż bolus standardowy po posiłku o wysokim IG i w efekcie prowadzi do wydłużenia TIR.

Doktorantka nakreśliła również drogę dalszych badań w podjętym przez siebie kierunku wnioskując, iż konieczne są dalsze badania w celu znalezienia najlepszej kombinacji zwiększenia dawki bolusa posiłkowego i redukcji dawki insuliny bazalnej oraz określenie skuteczności i bezpieczeństwa SB u osób korzystających z zaawansowanych systemów podaży insuliny.

Całość rozprawy, w tym załączone opublikowane prace przeczytałam z ogromnym zainteresowaniem, jej treść świadczy o dojrzałych umiejętnościach Doktorantki dotyczących planowania i realizacji zadań badawczych, prowadzenia merytorycznej dyskusji oraz wyciągania prawidłowych wniosków.

Uwagi:

W tytule warto by uwzględnić populację pacjentów/ osób, jakiej dotyczy rozprawa. W czasach powszechnego stosowania systemów CGM również przez osoby bez cukrzycy – docelowa populacja dzieci z CT1 może wydawać się nieoczywista.

Zgodnie z moją wiedzą punktacja „ministerialna” obecnie powinna się tytułować MNISW nie MEiN (główny wykaz prac, strona 4 rozprawy), co w tym wypadku jednak nie ma większego znaczenia.

Podsumowując, stwierdzam że rozprawa lekarz Emilii Kowalczyk-Korcz pt. „Czynniki wpływające na poprawę czasu spędzonego w glikemii docelowej” stanowi kompleksowe, oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazała ogólną wiedzę teoretyczną kandydata oraz potwierdziła umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”. Mam więc zaszczyt przedstawić Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lekarz Emilii Kowalczyk-Korcz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy.

Uzasadnienie

- 1) Opublikowanie wyników badań w postaci trzech oryginalnych, wysoko punktowanych prac, we wszystkich doktorantka jest wiodącym, pierwszym autorem (260 pkt MEiN oraz 9,0 pkt IF).
- 2) Oryginalny pomysł i nowatorskie opracowanie całości rozprawy.
- 3) Niezwykle istotne znaczenie kliniczne uzyskanych przez Autorkę wyników, mające realne przełożenie na postępowanie lecznicze i edukacyjne z młodymi pacjentami w cukrzycę typu 1 leczonymi z zastosowaniem nowoczesnych technologii diabetologicznych.

Prof. dr hab. Barbara Głowińska-Olszewska

Białystok 10.06. 2025

