

Warszawa, 2025.05.30

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Emilia Kowalczyk-Korcz

„Czynniki wpływające na poprawę czasu spędzonego w glikemii docelowej”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz medycyny Emilii Kowalczyk-Korcz stanowi cykl prac poświęconych czynnikom warunkującym wydłużenie czasu spędzonego w glikemii docelowej przez dzieci i nastolatków chorujących na cukrzycę typu 1. Praca była możliwa za sprawą szerokiej dostępności systemów ciągłego monitorowania glikemii, które odgrywają coraz większą rolę zarówno w poprawie wyrównania metabolicznego osób z cukrzycą, przez co wpływają na ograniczenie rozwoju powikłań mikro- i makroangiopatycznych, ale też stają się narzędziem pomocnym w przestrzeganiu zaleceń zdrowego stylu życia u osób z grup ryzyka powstania cukrzycy czy otyłości. Biorąc pod uwagę aktualne możliwości korzystania z nowoczesnych narzędzi kontroli glikemii u osób z cukrzycą już od chwili jej rozpoznania, na naszych oczach powstaje nowy rozdział diabetologii, której zasoby diagnostyczne dają szansę na uchronienie osób z cukrzycą od poważnych konsekwencji związanych z wahaniami glikemii, a z pewnością ich spowolnienie.

Praca charakteryzuje się klasycznym układem. Autorka na początku pracy załączyła spis treści i wykaz skrótów, wykaz prac wchodzących w skład rozprawy, streszczenie w języku polskim i angielskim, następnie wstęp, cel pracy, opis materiałów i metodyki badań, kopie publikowanych prac, omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy, podsumowanie wyników badań, wnioski z nich wynikające oraz spis pozycji literaturowych i kserokopia opinii Komisji Bioetycznej i oświadczenia współautorów publikacji.

We wstępie przedstawiono istotę podejmowanego zagadnienia. Autorka opisuje historię odkryć metod analizy stężenia glukozy, począwszy od jej oceny w moczu do aktualnie preferowanych w wielu sytuacjach klinicznych metod ciągłego monitorowania glikemii (CGM). Szczegółowo opisuje walory systemów CGM oraz ich ograniczenia. Skupia się nad dokładnością systemów CGM, by dalej dokonać opisu dostępnych w Polsce dla dzieci systemów dedykowanych do stosowania z pompami insulinowymi oraz od nich niezależnymi.

Autorka wskazuje także na różnice systemów CGM i FGM. Wartościowym uzupełnieniem jest Tabela 1. przedstawiająca najczęściej użytkowane systemy monitorowania stężenia glukozy wraz z interpretacją strzałek trendów dotyczących tempa zmiany stężenia glukozy. Na podstawie dostępnych danych autorka pokazuje trendy użycia systemów CGM wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 w ostatnich latach (na przestrzeni lat 2016-2022). W kolejnych podrozdziałach wstępu autorka opisuje parametry charakteryzujące raport ambulatoryjnego profilu stężenia glukozy, szczegółowo opisuje TIR i porównuje ze znaczeniem HbA1c. Autorka podkreśla, że HbA1c i TIR to wskaźniki komplementarne, a ich połączenie stanowi obecnie najdokładniejszą ocenę kontroli stężenia glukozy u pacjentów z cukrzycą. Autorka sygnalizuje znaczenie monitorowania glikemii za pomocą systemów CGM u dzieci, które w wyniku hiperglikemii są najbardziej narażone na utratę ważnych funkcji układu nerwowego, np. pamięci przestrzennej. Autorka powołuje się na badania wskazujące, że zmiany zachodzące w mózgu dzieci z cukrzycą są możliwe do uniknięcia i potencjalnie odwracalne przy rygorystycznej kontroli glikemii. Parametrem, który jest oceniany podczas analizy raportu z CGM jest zmienność glikemii. Rycina 5. w klarowny sposób przedstawia czynniki wpływające na dużą zmienność glikemii oraz prowadzące do podwyższonych wartości HbA1c. Pomimo braku wyników w pracach oryginalnych przedstawianych w dysertacji, a odnoszących się do systemów zamkniętej pętli, autorka opisuje ich wpływ na poprawę kontroli glikemii. Udział opisywanej formy terapii w trakcie projektowania badania nie był możliwy z uwagi na brak wystarczającej dostępności systemów HCLS w Polsce. Oddzielny podrozdział autorka poświęca hiperglikemii poposiłkowej, która stała się przedmiotem drugiej i trzeciej pracy cyklu. Problemem w codziennej praktyce klinicznej staje się dostosowanie bolusów doposiłkowych nakierowanych na posiłki o wysokim indeksie glikemicznym. To na co zwraca uwagę autorka to fakt, że mimo dostępnych metod automatyzacji podaży insuliny, nadal najważniejszym aspektem we właściwej kontroli cukrzycy jest odpowiednia podaż bolusów posiłkowych. Próba odwzorowania fizjologicznego wyrzutu insuliny w odpowiedzi na posiłek o wysokim IG wydaje się super bolus (SB), którego wzorzec nie został dotychczas zaakceptowany jako standard w terapii chorych z cukrzycą typu 1.

W kolejnym rozdziale autorka wskazuje na cel prowadzonych badań. Ten autorka realizowała poprzez ocenę dwóch analizowanych zagadnień, jakimi były:

- wyodrębnienie 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.

Zaplanowane cele autorka prezentuje w cyklu 3 prac opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, których łączny wskaźnik wpływu IF wynosi 9,3, a w punktacji MNiSW 260 punktów. Wszystkie mają charakter oryginalny, we wszystkich kandydatka jest pierwszym autorem.

Praca, która odpowiada na pierwsze z omawianych zagadnień, przedstawia wyniki badania kliniczno-kontrolnego, którego celem była identyfikacja czynników wpływających na wydłużenie TIR wśród dzieci chorujących na cukrzycę typu 1. Praca została opublikowana w czasopiśmie *Int J Diabetes Dev Ctries*, IF 0,9 (**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/s13410-024-013>). Do badania zakwalifikowano 110 pacjentów w wieku średnio niespełna 12 lat, chorujących na cukrzycę typu 1 średnio 7 lat, którzy byli leczeni metodą intensywnej insulinoterapii za pomocą pompy insulinowej co najmniej 3 miesiące i korzystali regularnie z systemu CGM (≥ 6 dni w tygodniu). Porównano dane dotyczące sposobu leczenia, użytkowanych urządzeń oraz codziennych nawyków pomiędzy pacjentami uzyskującymi zalecany TIR $>70\%$ ($n=50$) z grupą nieosiągającą celów terapeutycznych ($TIR \leq 70\%$, $n=60$). Wykazano, iż pacjenci, którzy nie osiągają rekomendowanego TIR cechują się powtarzającymi się epizodami hiperglikemii, dużą zmiennością glikemii oraz większym zapotrzebowaniem na insulinę. Niezależnie natomiast od uzyskiwanych wartości TIR pacjenci korzystający z systemów CGM osiągają akceptowalny odsetek hipoglikemii. Czynniki, które mogą przyczyniać się do wydłużenia TIR to: 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" oraz zaangażowanie pacjenta w proces terapeutyczny (generowanie raportów elektronicznych z CGM i pompy insulinowej w środowisku domowym).

Dwie kolejne prace prezentują wyniki badania z randomizacją, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, typu cross-over, którego celem było porównanie, czy SB jest efektywniejszą metodą zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, niż bolus standardowy i w efekcie prowadzi do wydłużenia TIR. W pierwszej pracy opublikowanej w czasopiśmie Trials w 2022 roku (IF 2,5), przedstawiono protokół badania (**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, 23;23(1):240.

<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06173-4>). Po zakończeniu badania jego wyniki opublikowano w czasopiśmie Nutrients w 2024 roku (IF 5,9).(**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>). Badanie zostało dobrze zaplanowane i prawidłowo skonstruowane. Do badania zakwalifikowano 72 osoby które chorowały na cukrzycę około 6 lat. Interwencja polegała na spożyciu śniadania o wysokim IG o tej samej porze przez 2 dni. W losowej kolejności uczestnicy otrzymywali do śniadania SB lub NB. Super bolus został zdefiniowany, jako zwiększenie dawki insuliny poposiłkowej obliczonej na podstawie indywidualnego ICR o 50% z jednoczesnym wstrzymaniem insuliny bazalnej przez 2 godziny. Pierwotnym punktem końcowym było stężenie glukozy zmierzone za pomocą glukometru 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 wykazano, iż SB jest skuteczną i bezpieczną strategią uniknięcia hiperglikemii poposiłkowej prowadząc do wydłużenia TIR po spożyciu posiłku o wysokim IG. Po podaży SB odnotowano istotnie statystycznie niższe wartości glikemii podczas całego okresu obserwacji (także w pierwotnym punkcie końcowym). SB powodował jednak częstsze występowanie epizodów hipoglikemii. Po zastosowaniu NB odnotowano istotnie wyższy odsetek epizodów hiperglikemii oraz ponad dwukrotnie dłuższy czas spędzony w hiperglikemii. Biorąc pod uwagę powyższe wywnioskowano, że SB jest skuteczną strategią zapobiegania hiperglikemii poposiłkowej, jednak czas wstrzymania podaży insuliny bazalnej powinien być wydłużony, np. do 3 godzin. Konieczne są dalsze badania w celu znalezienia najlepszej kombinacji zwiększenia dawki bolusa posiłkowego i redukcji dawki insuliny bazalnej.

Na podstawie przedstawionych prac autorka wyciąga następujące wnioski:

1/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%.

2/Czynniki, które mogą przyczyniać się do wydłużenia TIR to:

- 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)

3/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.

Istotnym walorem przedstawianej pracy jest duża dojrzałość badawcza Doktorantki. Autorka posługuje się dobrze dobraną grupą badaną, co wymagało osobistego zaangażowania doktorantki w proces pozyskiwania danych. Autorka świadomie dobiera metodologię badania do poszukiwania odpowiedzi na nurtujące ją pytania. Autor krok po kroku dobiera kolejne metody i wyniki i zestawia je ze stwierdzanymi nieprawidłowościami. Wyniki zaprezentowane są w sposób przejrzysty, świadczą o tym także liczne załączone w pracach tabele. Warto zaznaczyć dużą staranność w prezentacji wyników, w tym precyzję języka, jakim posługuje się Autorka. Istotnym walorem pracy jest wskazanie na mocne strony, jak i ograniczenia przedstawianych wyników. Poparcie w pracach dyskusji licznymi pozycjami piśmiennictwa jest niemniej istotne jak ich aktualność, co wynika także z podejmowanej nowoczesnej tematyki. Piśmiennictwo reprezentowane jest przez 64 pozycje, starannie dobrane do prezentowanych wyników. Niezależnym walorem przedstawianej pracy jest fakt, że badane

przez autorkę zagadnienia dotychczas nie znalazły wystarczającego wyrazu w piśmiennictwie naukowym. To, co warto podkreślić dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących super bolusa. Autorka wskazuje, że 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 HCLS. Połączenie tej strategii z eliminacją czynników wpływających negatywnie na wartość TIR mogłyby stworzyć kolejny krok w doskonaleniu metod poprawy wyrównania glikemii.

To, co Autorka mogłaby przedstawić w pracy to propozycje modułów edukacyjnych nakierowanych na poprawę motywacji chorych do korzystania np. z funkcji pompy insulinowej kalkulator bolusa czy generowanie raportów elektronicznych z CGM i pompy insulinowej w środowisku domowym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi wartościową i oryginalną propozycję poprawy wyrównania glikemii za pomocą poszukiwania czynników wpływających na wydłużenie TIR oraz zastosowania super bolusa w odpowiedzi na spożycie posiłku o wysokim IG. Należy podkreślić, że ze względu na dużą istotność kliniczną badanie zostało nagrodzone grantem ISPAD- JDRF Fellowship podczas ISPAD Science School w 2021r

Przedstawiona 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).

W związku z powyższym przedstawiam Radzie Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Emilii Kowalczyk-Korcz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie mając na uwadze bardzo wysoki poziom naukowy przedstawionych badań oraz doniosłość zaprezentowanych wyników składam do Wysokiej Rady wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej autorstwa lek. med. Emilii Kowalczyk-Korcz.

dr hab. med. Beata Mrozikiewicz-Rakowska, prof. CMKP

Warszawa, 30.maja 2025 r.

