

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska
Zakład Geriatrii i Gerontologii, Szkoła Zdrowia Publicznego
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontokardiologii
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
Warszawa

Warszawa 01.11.2022

Ocena

**Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
mgr Marianna Hall**

„Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną. Wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów neurowegetatywnych i neuroglikopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy”.

Promotor: dr hab. inż. Iwona Traczyk

Promotor pomocniczy: dr n. med. Magdalena Walicka

Na pracę doktorską mgr. Marianny Hall pt.: „Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną. Wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów neurowegetatywnych i neuroglikopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy”

składa się cykl 3 publikacji - zwartych tematycznie, w których doktorantka jest pierwszym autorem.

1.Hall M, Walicka M, Traczyk I., Hipoglikemia reaktywna jako choroba XXI wieku w ujęciu interdyscyplinarnym, Wiad Lek. 2020;73(2):384-389 DOI:

10.36740/WLek202002134

2.Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I., Metabolic Parameters in Patients with Suspected Reactive Hypoglycemia, J Pers Med 2021 Apr 7;11(4): 276-289.doi: 10.3390/jpm11040276.

3.Hall M, Walicka M, Panczyk M, Traczyk I. Assessing Long-Term Impact of Dietary Interventions on Occurrence of Symptoms Consistent with Hypoglycemia in Patients without Diabetes: A One-Year Follow-Up Study, Nutrients 2022, 14(3), 497-516; <https://doi.org/10.3390/nu14030497>

Przedstawiona do oceny praca doktorska dotyczy idiopatycznej hipoglikemii reaktywnej (RH) u osób bez cukrzycy. Etiologia hipoglikemii reaktywnej nie jest w pełni znana przez co nie można jednoznacznie określić, czy jest ona efektem nadmiernej sekrecji insuliny, skutkiem nieprawidłowego żywienia, czy jest to zaburzenie psychosomatyczne. Diagnostyka RH, przy braku ustalonego progu

biochemicznego definiującego hipoglikemię u osób bez cukrzycy, budzi duże kontrowersje a brak obiektywnych testów laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie – utrudnia ocenę skuteczności interwencji terapeutycznych, których celem jest zmniejszenie nasilenia/ustąpienie objawów adrenergicznych i neuroglikopenicznych mogących być następstwem spadku stężenia glukozy we krwi w okresie poposiłkowym. Niewielka liczba prac opublikowanych analizujących nawyki żywieniowe u pacjentów z RH oraz oceniających wpływ interwencji żywieniowej na występowanie objawów RH nie daje jednorodnych wyników, co skutkuje brakiem jednolitych wytycznych żywieniowych dla osób z objawami RH.

W świetle powyższych danych podjęcie się przez mgr. Mariannę Hall badań u pacjentów z objawami hipoglikemii reaktywnej z uwzględnieniem wybranych parametrów metabolicznych oraz oceną wpływu interwencji żywieniowej na występowanie objawów RH w okresie poposiłkowym było w pełni zasadne.

Cel

Celem pracy była ocena parametrów metabolicznych u pacjentów z objawami hipoglikemii reaktywnej oraz ocena wpływu interwencji dietetycznej i jej długotrwałego oddziaływania na występowanie objawów RH.

W pracy badawczej Doktorantki można wyróżnić dwie części dotyczące RH a w każdej z nich określono cel szczegółowy badań

Celem szczegółowym pierwszej części pracy była (publikacja nr.2) ocena wybranych parametrów metabolicznych u pacjentów hospitalizowanych z powodu podejrzenia hipoglikemii reaktywnej.

Celem drugiej części pracy była (publikacja nr.3) szczegółowa ocena sposobu żywienia u pacjentów bez cukrzycy z objawami hipoglikemii oraz ocena wpływu długofalowej interwencji żywieniowej na występowanie objawów RH.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (MSWiA) w Warszawie w latach 2019 -2021. Łącznie badaniem objęto 75 osób, w tym 40 z grupy badanej i 35 z grupy kontrolnej. Grupę badaną stanowiły osoby bez cukrzycy z objawami sugerującymi RH, a kontrolną osoby bez objawów hipoglikemii i bez udokumentowanych zaburzeń metabolicznych.

Na wstępie w obu grupach (badanej i kontrolnej) wykonano szereg badań biochemicznych oraz testów:

- oznaczenie stężenia glukozy i insuliny na czczo wraz z wyliczeniem wskaźnika insulinooporności (HOMA-IR),
- pięciogodzinny doustny test obciążenia 75g glukozy (OGTT) z codziennym pomiarem stężenia glukozy i insuliny,

- profil lipidowy obejmujący pomiar stężenia cholesterolu całkowitego (TC), lipoprotein o dużej gęstości (HDL), lipoprotein o małej gęstości (LDL), triglicerydów (TG) wraz z wyliczeniem stosunku TG/HDL-C.

W grupie pacjentów z RH przeprowadzono również ocenę występowania objawów hipoglikemii po posiłku testowym (MMTT), zawierającym 60% węglowodanów, 25% tłuszczów i 15% białka. Po spożyciu posiłku pacjenci byli monitorowani przez okres pięciu godzin. W przypadku zgłoszenia objawów sugerujących hipoglikemię, pobrano próbkę krwi w celu oznaczenia glikemii. Za kryterium rozpoznania hipoglikemii, przyjęto występowanie objawów hipoglikemii z towarzyszącym obniżeniem glikemii w osoczu krwi żyłnej poniżej 55 mg/dl.

Za kryterium hiperinsulinemii w sposób arbitralny przyjęto dziesięciokrotny przyrost stężenia insuliny podczas badania OGTT.

W drugiej części badania, pacjenci z objawami hipoglikemii poposiłkowej zostali objęci indywidualnym, sześciomiesięcznym nadzorem dietetycznym, który doktorantka prowadziła osobiście. U każdego pacjenta przeanalizowano dotychczasowy schemat żywienia i występowanie objawów hipoglikemii. W okresie sześciu miesięcy każdy pacjent odbył dwa spotkania edukacyjne na temat diety o niskim indeksie glikemicznym (LGID) oraz diety śródziemnomorskiej (MD), a także dwie wizyty kontrolne. Każda z omawianych diet (LGID i MD) była stosowana przez pacjentów przez okres trzech miesięcy. Podczas wizyt kontrolnych oceniano przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz objawy występujące w okresie poposiłkowym.

Kolejną fazę badania stanowił dwunastomiesięczny okres bez nadzoru dietetycznego, który kończył się spotkaniem kontrolnym mającym na celu dokonanie oceny aktualnych nawyków żywieniowych oraz występowania symptomów sugerujących hipoglikemię.

Wyniki

1. Pacjenci z grupy badanej ($n=40$) i kontrolnej ($n=35$) byli w podobnym wieku i mieli porównywalny wskaźnik masy ciała ($23,7 \pm 3,0 \text{ kg/m}^2$ vs. $24,9 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$; $p = 0,198$).
2. Na podstawie pięciogodzinnego OGTT, HR rozpoznano u dwunastu (30%) osób. Obniżenie glikemii $<55 \text{ mg/dl}$ obserwowano w pierwszych trzech godzinach badania, hipoglikemii nie stwierdzano w czwartej i piątej godzinie OGTT. Dziesięciu pacjentów (25%) z grupy badanej manifestowało objawy hipoglikemii bez istotnego spadku stężenia glukozy w surowicy krwi. U ośmiu (23%) pacjentów z grupy kontrolnej stwierdzono biochemiczną hipoglikemię, ale nie obserwowano objawów klinicznych hipoglikemii.
3. Nie stwierdzono istotnej różnicy dotyczącej wartości HOMA-IR pomiędzy grupą badaną a kontrolną ($1,7 \pm 0,8$ vs. $2,1 \pm 1,4$, $p = 0,081$). Wskaźnik HOMA-IR był istotnie statystycznie niższy u pacjentów, u których rozpoznano

RH w porównaniu z tymi, którzy nie spełniali kryteriów rozpoznania RH ($1,2 \pm 0,5$ vs. $1,8 \pm 0,8$, $p = 0,029$).

4. Hiperinsulinemię stwierdzono u szesnastu (40%) osób z grupy badanej i u jedenastu (31%) osób z grupy kontrolnej. Różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,440$). Częstość występowania hiperinsulinemii nie różniła się również między grupami chorych z potwierdzoną RH i bez potwierdzenia RH (50% vs 36%, $p = 0,398$).
5. Podczas MMTT, siedemnastu (43%) pacjentów z grupy badanej zgłaszało objawy hipoglikemii, ale u żadnego z nich stężenie glukozy we krwi nie było niższe niż 55 mg/dl.
6. Wszyscy pacjenci z grupy badanej podawali we wstępnych wywiadach stosowanie różnych diet w celu redukcji objawów sugerujących hipoglikemię (bez nadzoru lekarza lub dietetyka), jednak u żadnego z pacjentów nie spowodowało to poprawy. Najczęściej stosowanymi dietami były: dieta Dukana (40%), dieta wegetariańska (35%) i dieta bezglutenowa (32%).
7. Wprowadzone zindywidualizowane poradnictwo dietetyczne istotnie poprawiło nawyki żywieniowe pacjentów w porównaniu z nawykami przed interwencją w zakresie wskaźnika zdrowej diety ($p < 0,001$) i wskaźnika niezdrowej diety ($p < 0,001$). Pacjenci znacznie częściej wybierali produkty pełnoziarniste, warzywa, produkty będące źródłem wartościowego białka (chude mięso, nabiał oraz rośliny strączkowe), a także produkty będące źródłem zalecanych tłuszczów (orzechy, nasiona, ryby, oleje roślinne) w porównaniu do okresu przed interwencją.
8. Zastosowanie interwencji dietetycznej korzystnie wpłynęło na redukcję nasilenia objawów hipoglikemii reaktywnej. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia ośmiu z dziesięciu analizowanych objawów hipoglikemii. Najbardziej istotna zmiana dotyczyła występowania objawów takich jak uczucie głodu, zaburzenia koncentracji, drżenie rąk i uczucie zmęczenia. Zmiany te były porównywalne zarówno po zastosowaniu diety o niskim indeksie glikemicznym, jak również diety śródziemnomorskiej. Redukcja objawów hipoglikemii utrzymywała się po upływie dwunastu miesięcy.

Wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę z całości pracy:

1. Hiperinsulinemia i insulinooporność nie korelowały ze spadkiem stężenia glukozy w okresie poposiłkowym i występowaniem objawów hipoglikemii.
2. Występowanie objawów hipoglikemii nie zawsze było efektem spadku glikemii poniżej 55 mg/dl, zatem objawy hipoglikemii u tych chorych mogą wynikać z tempa zmian stężenia glukozy w surowicy lub być efektem zupełnie innych przyczyn.
3. Biorąc pod uwagę częstsze występowanie objawów hipoglikemii oraz niższe wartości stężenia glukozy w surowicy krwi w pięciogodzinym OGTT (gdzie glukoza pochodziła z płynu) w porównaniu do badania z posiłkiem testowym (gdzie glukoza pochodziła z pokarmu stałego) wydaje się, że źródło glukozy

może mieć potencjalny wpływ na fluktuację glikemii w okresie poposiłkowym i występowanie objawów hipoglikemii.

4. Modyfikacja nawyków żywieniowych prowadzona pod kontrolą diety powoduje zmniejszenie nasilenia objawów hipoglikemii w okresie poposiłkowym.
5. Dieta o niskim indeksie glikemicznym oraz dieta śródziemnomorska są równie skuteczne w redukcji objawów hipoglikemii co przemawia, za tym, że interwencja dietetyczna u pacjentów z objawami hipoglikemii w okresie poposiłkowym powinna bazować na zdrowych, niskoprzetworzonych produktach.
6. Długofalowa opieka dietetyczna, ukierunkowana na edukację dotyczącą prawidłowego, zdrowego schematu żywieniowego powinna stanowić kluczowy element terapeutyczny u pacjentów z objawami hipoglikemii w okresie poposiłkowym, bez towarzyszących zaburzeń metabolicznych.

Uwagi ogólne dotyczące całości pracy

Praca doktorska mgr Marianny Hall „Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną. Wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów neurovegetatywnych i neuroglikopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy” oparta o cykl 3 publikacji, nie ma tradycyjnego, typowego układu pracy doktorskiej tj. maszynopisu z podziałem na poszczególne rozdziały szeroko opisujące uzasadnienie do ich podjęcia, metodykę badania, wyniki z tabelami, wykresami, dyskusją otrzymanych wyników ale bardzo dobrze przygotowanego streszczenia samych wyników badań, co uważam za dojrzałość doktorantki w przekazywaniu dorobku wg wymogów Uczelni prowadzącej przewód doktorski, nie daje to jednak możliwości dyskusji wniosków. Dyskusja wyników na tle dobrze dobranego piśmiennictwa jest po mistrzowsku prowadzona i dostępna do zapoznania się w opublikowanych pracach (praca 2 i 3), co uzupełnia lukę w opisowej formie pracy doktorskiej.

Opublikowanie wyników prac badawczych w cenzurowanych renomowanych czasopismach (praca nr 2 i 3) świadczy o ich dużej wartości, a praca o charakterze przeglądowym (praca 1) stanowi nie tylko doskonałe wprowadzenie i uzasadnienie do celowości prowadzenia badań, które podjęła doktoranta, ale także przydatny materiał dydaktyczny dla lekarzy.

Znaczenie wyników prac prezentowanych w publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej

Przeprowadzone badania są jednymi z niewielu w świecie, a w Polsce pierwszymi, w których dokonano:

- szczegółowej analizy parametrów metabolicznych pacjentów z podejrzeniem RH wraz z oceną porównawczą w stosunku do grupy kontrolnej

- analizy porównawczej metod diagnostycznych z zastosowaniem OGTT i MMTT
- analizy nawyków żywieniowych u pacjentów z RH
- analizy wpływu interwencji żywieniowej na występowanie hipoglikemii w ujęciu krótko i długofalowym.

Uwagi szczegółowe dotyczące wyników pracy

Patrząc krytycznie, należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczbę chorych włączonych do badania. Z tego względu uważam, że badanie należy traktować jako pilotażowe, wymagające kontynuacji, ale już teraz jego wnioski mogą być wykorzystane przez lekarzy i dietetyków w postępowaniu z pacjentem z objawami hipoglikemii poposiłkowej.

Po uważnym przeczytaniu pracy nasuwa mi się pytanie: dlaczego autorka w opisie pracy doktorskiej i jej streszczeniu tak rozdrobniła cele. Układ taki spowodował, że czytając wyniki i wnioski ma się wrażenie, że wnioski są prostym powtórzeniem wyników a nie wnioskowaniem. Wnioski ogólne można znaleźć w poszczególnych publikacjach, ale brak ich podania w części „opisowej” pracy doktorskiej i streszczeniu utrudnia czytanie pracy.

Podczas czytania pracy i przeglądaniu załączników a zwłaszcza kwestionariuszy wykorzystywanych w badaniu rodzi się pytanie czy wszystkie z nich są walidowanymi narzędziami.

Wymienione uwagi nie umniejszają wysokiej oceny wartości pracy

Podsumowanie

W podsumowaniu oceny pracy mgr. Marianny Hall „Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną. Wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów neurowegetatywnych i neuroglukopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy” stwierdzam z satysfakcją, że rozprawa stanowi autentyczny, oryginalny dorobek naukowy Doktorantki, dowodzi skrupulatności i pracowitości autorki, umiejętności planowania i realizowania przez nią badań naukowych i samodzielnego rozwiązywania postawionych sobie celów badawczych, a także logicznego wnioskowania.

Jestem przekonana, że rozprawa mgr. Marianna Hall „Zaburzenia metaboliczne u pacjentów z objawami sugerującymi hipoglikemię reaktywną. Wpływ interwencji żywieniowej na występowanie symptomów neurowegetatywnych i neuroglukopenicznych u osób bez zdiagnozowanej cukrzycy” spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu.

Przedstawiam zatem Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr. Marianny Hall do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuje jednocześnie do wysokiej Rady o wyróżnienie pracy za jej nowatorstwo

Prof. dr hab. med. Ewa Marcinowska – Suchowierska