

Klinika Kardiologii Inwazyjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24
15-276 Białystok



Department of Invasive Cardiology
Medical University of Białystok
24A Maria Skłodowska-Curie St.
15-276 Białystok

Tel. +48 85 8318496, fax. +48 85 8318828,
e-mail: kki@umb.edu.pl

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Dobrzycki

Dr hab. n. med. Łukasz Kuźma

Białystok, 15.07.2023r.

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Zuzanny Jakubowskiej

pt.: „Porównanie wykorzystania czujników do ciągłego monitorowania glikemii (Dexcom G6 i Guardian Connect) u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek”

Cukrzycowa choroba nerek z jej powikłaniami narządowymi jest obecnie główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek i konieczności przewlekłych dializ. Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska dotyczy porównania wykorzystania czujników do ciągłego monitorowania glikemii (CGM) u pacjentów z cukrzycą oraz schyłkową niewydolnością nerek (SNN). Podjęty temat jest bardzo aktualny i istotny w kontekście terapii i rokowania w tej grupie chorych.

Obecnie terapie z zastosowaniem systemów CGM wydają się być odległą przyszłością, tymczasem w związku ze zmianami systemowymi i refundacją przez Narodowy Fundusz Zdrowia staje się to terapia dostępna a nawet konieczna dla rosnącej grupy pacjentów. Popularyzacja wiedzy w tej kwestii, przedstawianie konkretnych rozwiązań oraz szerzenie świadomości o istnieniu takich rozwiązań wśród pacjentów oraz lekarzy pozwoli na poprawę komfortu i wyników leczenia w coraz szerszych grupach chorych.

Dysertacja liczy 83 strony i zawiera typowy dla tego rodzaju opracowań układ rozdziałów: obszerny wstęp, założenia oraz cel pracy, materiał i metodykę, w tym metody statystyczne oraz szczegóły zastosowanej ankiety dotyczącej ogólnej percepcji jakości życia i zdrowia. Wyniki zostały przedstawione w formie czytelnych tabel oraz rycin, dodatkowym elementem jest ich obszernie omówienie. W ostatnim rozdziale doktorantka poddaje krytycznej dyskusji uzyskane wyniki oraz przedstawia wnioski płynące z dysertacji. Rozprawa zawiera również liczące 100 pozycji dobrze

dobrane, aktualne piśmiennictwo. Całość przygotowana jest starannie i bardzo klarowne oraz zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie Doktorantka podaje aktualne dane dotyczące epidemiologii, definicji przewlekłej choroby nerek oraz cukrzycy w Polsce i na świecie. Najciekawszy rozdział dotyczy szerokiego przedstawienia dostępnych systemów ciągłego monitorowania glikemii wraz ze wszystkimi zaletami oraz zagrożeniami wynikającymi z ich użytkowania. Nowe parametry jak TIR (czas w zakresie), TAR (czas powyżej zakresu docelowego), TBR (czas poniżej zakresu docelowego) czy zjawiska jak PISA (spadek dokładności pomiarów spowodowany uciskiem sensora) powinny na stałe wejść do praktyki lekarskiej i zastąpić „stare” indeksy stosowane w kontroli pacjentów z cukrzycą. Wstęp został napisany ciekawie i przejrzysto, a sposób przedstawienia problemu wskazuje na najnowszą wiedzę i wyraźnie sygnalizuje zainteresowania badawcze Doktorantki. Autorka potrafi stosownie selekcjonować informacje o istotnym znaczeniu dla analizowanego problemu i odpowiednio dobiera pozycje piśmiennictwa.

Głównym celem podjętych przez Doktorantkę badań była ocena profili glikemii, jakości życia oraz przydatności systemów ciągłego monitorowania glikemii (Dexcom G6 oraz Guardian™ Connect) u osób z cukrzycą dializowanych otrzewnowo, hemodializowanych (HD) oraz po przeszczepieniu nerki wraz z oceną wpływu miesięcznego korzystania z systemów CGM na wyrównanie glikemii. Dodatkowe cele projektu zawierały analizę wpływu zabiegu hemodializy na zmienność glikemii u osób HD oraz próbę modyfikacji opieki ambulatoryjnej w Ośrodkach Dializ opartych na wykorzystaniu danych z CGM.

Cele pracy są w mojej opinii bardzo dobrze uzasadnione, jak stwierdza doktorantka w aktualnym piśmiennictwie bardzo ograniczone są doniesienia odnośnie długoterminowego i samodzielnego użytkowania systemów do ciągłego monitorowania glikemii u osób dializowanych. W dostępnym piśmiennictwie brak jest również szczegółowych analiz profili glikemii u osób z cukrzycą po przeszczepieniu nerki i danych na temat użytkowania systemów CGM. Ta luka w dostępnej literaturze skutkuje brakiem zaleceń oraz wytycznych dotyczących modyfikacji opieki ambulatoryjnej w tej grupie chorych.

Kolejno lek. Zuzanna Jakubowska przedstawia metody oraz grupę badaną wraz z kryteriami włączenia i wyłączenia z badania. Autorka dużo miejsca poświęciła skrupulatnemu opisowi harmonogramu badania oraz technicznym aspektom przeprowadzonych analiz. Zrobiła to w sposób przystępny i przejrzysty. Badanie zostało przeprowadzone interwencyjnie, z randomizacją, w schemacie grup naprzemiennych. Schemat badania oraz metody statystyczne w pracy są właściwe. Doktorantka badanie oparła na chorych znajdujących się pod opieką Stacji Dializ UCK WUM, Stacji Dializ przy szpitalu MSWIA lub pod opieką w Poradni Transplantacyjnej UCK WUM. Ponadto w

trakcie badania trzykrotnie oceniano jakość życia (na początku badania i po zakończeniu użytkowania każdego z systemów CGM) za pomocą skróconego kwestionariusza oceny jakości życia Światowej Organizacji Zdrowia (WHOQOL-BREF), składającego się z 26 pytań.

Dodatkowo Doktorantka uczciwie i krytycznie przedstawia ograniczenia badania oraz znaczne problemy z rekrutacją i kwalifikacją do udziału w projekcie. Długi okres uczestnictwa badanych w projekcie i skojarzenia z medykacją życia codziennego były głównymi przeszkodami w rekrutacji, co paradoksalnie z punktu widzenia pacjenta powinno być największą zaletą. Dużym ograniczeniem rekrutacji był również wysoki odsetek osób w wieku podeszłym z zaburzeniami poznawczymi, niekorzystającymi na co dzień ze smartfonów.

W oparciu o przeprowadzone analizy lek. Zuzanna Jakubowska uzyskała szereg interesujących wyników, które przedstawiła w sposób jasny, a jednocześnie wyczerpujący, dokonując skrupulatnych analiz licznych parametrów klinicznych oraz technicznych. Stwierdziła między innymi pozytywny wpływ użytkowania obu systemów CGM na fizyczną, psychiczną, społeczną oraz środowiskową domenę życia. Miesięczne użytkowanie CGM wpłynęło pozytywnie na percepcję jakości zdrowia oraz w przypadku systemu Guardian Connect jakości życia. Z drugiej strony nie wykazano, żeby użytkowanie systemów CGM wpłynęło istotnie na wartość HbA_{1c}, jednak u 75% pacjentów wartości te były niższe w stosunku do wyjściowych wartości. W mojej opinii brak różnic w poziomach HbA_{1c} wynikał relatywnie krótkiego czasu obserwacji a zakreślone trendy przyniosłoby istotny spadek odsetka hemoglobiny glikowanej w dłuższej obserwacji.

Bardzo ciekawym aspektem analizy jest zaobserwowane zjawisko spadku dokładności pomiarów spowodowanego uciskiem sensora (PISA) co wpływało negatywnie na jakość snu oraz wpływało na wyniki TIR i TBR. Wydaje się, że rozwój istniejących algorytmów pozwoli wyeliminować to zjawisko w przyszłość, jednakże obecnie użytkownicy oraz personel medyczny powinni je uwzględniać przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

W dyskusji Doktorantka wnikliwie omawia wszystkie parametry kliniczne oraz techniczne związane z użytkowaniem CGM. Analiza wyników własnych w odniesieniu do tych uzyskanych przez innych badaczy świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym w zakresie prezentowanego tematu. Sposób, w jaki przedstawia i interpretuje zagadnienie dotyczące podobieństw i różnic w uzyskanych wynikach jest logiczny i przejrzysty, oparty o właściwie dobraną literaturę.

Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka sformułowała 5 wniosków, które odpowiadają na postawione w pracy cele i znajdują odzwierciedlenie w uzyskanych wynikach. Najważniejszym wnioskiem jest fakt, że systemy ciągłego monitorowania glikemii są bezpieczną, precyzyjną i skuteczną metodą oceny wyrównania glikemii u osób z cukrzycą dializowanych otrzewnowo, hemodializowanych jak i po przeszczepieniu nerki. Nie mniej ważnym wnioskiem jest obserwacja

licznych wahań glikemii w tej grupie chorych oraz możliwości szybkich i adekwatnych interwencji dzięki systemom CGM. Na podstawie przeprowadzonych analiz doktorantka stwierdza, że użytkowanie CGM w szczególności wpływa na jakość życia osób ociemniałych/niedowidzących.

Autorka konkluduje, że zapobieganie nadmiernej medykalizacji życia codziennego osób z cukrzycą i SNN powinno stać się przedmiotem dalszych badań i analiz. Nie sposób się nie zgodzić z tym wnioskiem, jednakże z drugiej strony wyniki z niniejszego badania pokazują realne poziomy glikemii oraz stopień niewyrównania cukrzycy w tej grupie chorych ukazując dobitnie konieczność optymalizacji leczenia i monitoringu, aby zmniejszyć i tak wyjściowo bardzo duże obciążenie rokowania tej grupy chorych.

Bardzo ważne jest to, że wnioski płynące z badania mogą mieć bezpośredni wpływ na codzienną pracę lekarzy klinicystów. Warto podkreślić, że obecnie CGM dzięki refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia to stosunkowo tania i rosnącej dostępności metoda terapeutyczna, a w mojej opinii powinna stać się podstawową metodą diagnostyczną oraz elementem podejmowani decyzji terapeutycznych w tych grupach chorych.

Reasumując najsilniejszym atutem prezentowanej przeze Doktorantkę pracy jest jej nowatorski charakter, ocena zastosowania nowych technologii w kolejnych grupach chorych. Poza tym praca oddaje rzeczywisty stan i wiedzy, stosunek pacjentów oraz przeszkody w optymalizacji terapii w tej grupie chorych. Praca nie ma istotnych ograniczeń, bardzo dobre wrażenie na czytającym robi tak szerokie i szczegółowe opracowanie tematu. Uwagi mają charakter marginalny i dotyczą nielicznych drobnych błędów interpunkcyjnych oraz raportowania wartości P.

Przy okazji chciałabym zadać Doktorantce pytania:

1. Autorka we wnioskach stwierdza, że systemy CGM charakteryzują się wysoką precyzją czy w grupie osób dializowanych. Czy oceniano, jak zmienia się MARD w czasie dializy i zachowuje w okresie międzydializacyjnym
2. Jednym z praktycznych efektów rozprawy jest przekonanie do użytkowania, a co za tym idzie, lepszej kontroli cukrzycy blisko połowy pacjentów. Czy mogłaby Pani odpowiedzieć na pytanie jak obecnie w związku ze zmianami refundacyjnymi oraz rozwojem sektora opieki zdrowotnej wygląda zastosowanie CGM w tej grupie chorych? Czy programy opieki w ramach stacji Dializ zostały w jakiś sposób rozwinięte?

Praca lekarki Zuzanny Jakubowskiej wymagała ogromnego nakładu pracy w szczególności, że autorka sama zajmowała się aplikacją, wymianą oraz telemonitoringiem związanym z systemami CGM co w efekcie przełożyło się na wartościową rozprawę doktorską. Na szczególne uznanie zasługuje podjęcie bardzo nowatorskiego tematu dotyczącego ówczesznie ciężko dostępnych technologii. Dzięki

doskonałemu warsztatowi naukowemu Doktorantki badanie zostało niezwykle starannie przeprowadzone, a uzyskane wnioski wiążą się praktycznym znaczeniem klinicznym.

Reasumując rozprawa dowodzi umiejętności prowadzenia prac badawczych oraz rozwiązywania problemów naukowych przez Doktorantkę oraz spełnia ustawowe wymogi stawiane przed dysertacjami na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Dlatego mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Zuzanny Jakubowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na nowatorski charakter, atrakcyjność wyników oraz wysoką wartość naukową recenzowanej rozprawy doktorskiej wnoszę wniosek o jej wyróżnienie.x