

**Recenzja rozprawy na tytuł doktora nauk medycznych lek. Piotra Pietrasika pt.
„Rozpoznanie cukrzycy w warunkach hiperglikemii szpitalnej”, napisanej pod
kierunkiem prof. dr. hab. n. med. Dariusza Moczulskiego**

Przedstawiona rozprawa autorstwa dr. Piotra Pietrasika dotyczy ciekawego i ważkiego zagadnienia klinicznego, jakim jest hiperglikemia u chorych hospitalizowanych bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy, a w szczególności różnicowanie hiperglikemii stresowej od nierozpoznanej wcześniej cukrzycy typu 2.

Zdolność odróżnienia przypadków ostrego czyli przejściowego zaburzenia gospodarki węglowodanowej wskutek hipersekcji hormonów stresowych od przewlekłego i nieodwracalnego zaburzenia homeostazy węglowodanowej, jakim jest cukrzyca, umożliwiłaby nie tylko ocenę rokowania, ale i planowanie opieki nad chorym w długoterminowej perspektywie. Coraz częściej artykułowany w ostatnich latach pogląd o fizjologicznym charakterze hiperglikemii stresowej sugeruje ponadto odmienne podejście terapeutyczne do obu tych grup chorych w trakcie hospitalizacji.

Praca ma typowy dla dysertacji doktorskich układ; została wykonana starannie, a na szczególne uznanie zasługuje wysoka jakość stylistyczna, a przy tym naukowa zwięzłość języka, którym operuje Autor. Dużym walorem rozprawy są tabele i wykresy, które cechuje bogata wartość informacyjna bez uszczerbku dla ich przejrzystości.

Pod kątem merytorycznym rozprawę wyróżnia kompleksowość analizy obranego zagadnienia badawczego, zaś liczba, oryginalność i poprawność wykonanych analiz dowodzi naukowej dociekliwości i rzetelności Doktoranta. W szczególności, Autora cechuje duża sprawność w interpretacjach otrzymanych wyników w konfrontacji z uzyskanymi przez innych autorów, z uwzględnieniem ewentualnych różnic metodologicznych. Dowodzi to dobrego warsztatu matematycznego i statystycznego Autora oraz zdolności ekstrahowania istotnych danych z publikacji naukowych – umiejętności niezbędnych w pracy badacza.

Wreszcie, otrzymane wyniki wyróżniają się nowatorstwem i istotnie wzbogacają wiedzę epidemiologiczną i kliniczną o hiperglikemii szpitalnej. Dają także asumpt do dalszych badań, zwłaszcza dotyczących odległego ryzyka zachorowania na cukrzycę u pacjentów z przejściową hiperglikemią stresową, a także u chorych z podwyższonym odsetkiem hemoglobiny glikowanej bez hiperglikemii na czczo, tak jak to zresztą sam Autor postuluje w tekście Dyskusji rozprawy.

Zasadnicze uwagi i komentarze

1. Zgodnie z przewidywaniami, wśród 239 zakwalifikowanych do badania pacjentów Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii dotychczas bez rozpoznanej cukrzycy, u znacznej liczby chorych – 25,9% – obserwowano glikemię na czczo >128 mg/dl w pierwszych dniach hospitalizacji. W oparciu o odsetek hemoglobiny glikowanej we krwi $<6,5\%$, u ponad 2/3 pacjentów z tej grupy można podejrzewać hiperglikemię stresową, natomiast u niemal 1/3 z $HbA1c \geq 6,5\%$ – wcześniej nierozpoznaną cukrzycę. Ciekawe jest zaobserwowanie przez Autora, że u ponad połowy pacjentów z tej ostatniej grupy kolejny pomiar glikemii na czczo nie spełniał kryteriów rozpoznania cukrzycy, a w dodatku u niemal wszystkich pacjentów wartość glikemii w tym pomiarze była zupełnie prawidłowa. Natomiast o wiele trafniej niepodwyższona hemoglobina glikowana wskazywała na przejściowy charakter hiperglikemii, która u zdecydowanej większości tych pacjentów uległa normalizacji w drugim pomiarze.

Kolejną intrygującą obserwacją Autora jest stwierdzenie aż u co 10. pacjenta wysokiego „cukrzycowego” odsetka hemoglobiny glikowanej ($\geq 6,5\%$) przy wyjściowym stężeniu glukozy w surowicy na czczo nie przekraczającym progu cukrzycowego.

Wyniki te, pokazujące jak zróżnicowane i dynamiczne jest w rzeczywistości spektrum zaburzeń gospodarki węglowodanowej, Autor pracy doskonale zobrazował na wykresie przedstawionym na Rycinie 21., a dokładną analizę ilościową wszystkich wariantów stanu glikemicznego zawarł w precyzyjnie opracowanych Tabelach 1. i 2. Można wyrazić jedynie żal, że Autor nie pokusił się o zwięźzenie wykonanych obliczeń analizą krzywej ROC oceniającą jakie poziomy $HbA1c$ różnicują przypadki hiperglikemii przejściowej od utrzymującej się w drugim pomiarze z największą czułością i/lub swoistością.

2. Pewien niedosyt pozostawiają również, skądinąd świetnie napisane i bardzo wartościowe, Wstęp i Dyskusja w podkreśleniu wagi badanej kwestii w kontekście implikacji klinicznych. Ostatnio coraz częściej powraca dawniejszy pogląd o fizjologicznym, adaptacyjnym charakterze niezbyt wysokiej hiperglikemii stresowej, jako stanie zapewniającym substrat odżywczy dla odbudowy uszkodzonych tkanek i dzielących się komórek układu odpornościowego [1]. Zgodnie z tym poglądem, efekt hiperglikemizujący hormonów stresowych nie powinien być traktowany jako

przypadkowe i szkodliwe ich działanie uboczne, a raczej jako utrwalona ewolucyjnie, a więc osobniczo korzystna, reakcja obronna organizmu. Doktorant słusznie zauważa, że wykazany w cytowanych pracach związek wysokich poziomów glikemii ze złym rokowaniem w stanach ostrych może nie mieć charakteru przyczynowo-skutkowego, a wynikać z faktu odzwierciedlenia przez nie ciężkości stanu chorego. W tym kontekście brakuje przywołania przez Autora równie licznych prac interwencyjnych, a więc o wiele wartościowszych naukowo, w których intensywne leczenie hipoglikemizujące zwiększało ryzyko hipoglikemii i bądź nie poprawiało rokowania [2] lub nawet je pogarszało, jak w największym z badań, przeprowadzonym u ponad 6 tysięcy pacjentów oddziałów intensywnej terapii [3]. Jak sugerują badania doświadczalne, krótkotrwała hiperglikemia zmniejsza stopień uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjnego serca, podczas gdy dłużej trwająca hiperglikemia wywiera działanie odwrotne [4], co dobrze pokazuje jak istotne jest odróżnienie hiperglikemii stresowej od cukrzycy.

3. W części przedstawiającej zastosowaną metodykę, Autor nie precyzuje w której dobie hospitalizacji wykonywano pierwsze oznaczenie, ani po jakim czasie planowano kolejny pomiar glikemii. Jest to zrozumiałe jeśli praca miała charakter retrospektywny i jeśli tak było, taka informacja powinna znaleźć się w tej części pracy. Niezależnie od doprecyzowania opisu Metodyki, średnie i zakresy czasów przeprowadzenia obu pomiarów względem przyjęcia do oddziału powinny zostać podane w sekcji Wyników. Wskazana byłaby również analiza zależności między różnicą glikemii w obu pomiarach a dzielącym je odstępem czasowym.
4. Uszczegółowienia wymaga również kwestia stosowania glikokortykosteroidów u części chorych – czy leki te były włączone w trakcie hospitalizacji, czy wcześniej? Czy pierwszy pomiar glikemii wykonano w trakcie czy przed sterydoterapią?
5. Odnosząc się do nader starannie przygotowanej sekcji Wyników, pragnę zwrócić uwagę, że na wykresach przedstawionych na Rycinach 8., 13., 14. i 15.-19. oraz w towarzyszących opisach przeprowadzonych analiz brakuje wyników porównań post-hoc między poszczególnymi grupami chorych.
6. Wreszcie, nawiązując do Dyskusji, należy zauważyć, że Autor poprowadził ją rzetelnie i płynnie, przedstawiając logiczny ciąg własnych rozumowań świadczących o znacznym doświadczeniu klinicznym. Jedyne jej mankamentami są w mojej ocenie brak odniesienia się przez Autora do uzyskanych wyników analiz korelacji opisanych w paragrafie 5.5 (w szczególności na uwagę zasługuje i interpretacji

wymaga stwierdzona dodatnia korelacja między poziomem HbA1c a wyjściowym stężeniem CRP w surowicy), zaś w częściach Dyskusji poświęconych różnicom między grupami chorych w zakresie cholesterolemii całkowitej i HDL oraz stężenia CRP w surowicy brakuje zaproponowania możliwych przyczyn/uwarunkowań takich obserwacji.

7. Wnioski pracy mają uzasadnienie w otrzymanych wynikach i są przedstawione w kolejności odpowiadającej chronologii omawiania rezultatów badania.

Uwagi pomniejsze

1. Strona 6: rząd wielkości światowych wydatków na cukrzycę to miliardy do bilionów dolarów rocznie, a nie biliony do trylionów dolarów. Pomyłka wynika z nieuwzględnienia, odmiennego niż w Polsce, amerykańskiego nazewnictwa liczb wielkich.
2. Strona 17: Autor mylnie podaje, że zwiększenie swoistości badania może prowadzić do błędnego rozpoznania choroby u osób zdrowych. Taki efekt ma zwiększenie czułości testu.
3. Z uwagi na kryterium przyporządkowania chorych do poszczególnych grup, racjonalne wydaje się rozdzielanie wykresów przedstawionych na Rycinach 17. i 19. na wykresy odpowiednio grup A vs. C i B vs. D oraz grup A vs. B i C vs. D.
4. Cennym uzupełnieniem wykresu ukazanego na Rycinie 23. byłoby analogiczny wykres dla powtórnego pomiaru glikemii.
5. Podobnie, przydatne w interpretacji stwierdzonych korelacji (paragraf 5.5) byłoby zobrazowanie ich odpowiednimi wykresami.
6. Wniosek 1. wymaga rozbudowania ostatniego zdania – nie jest jasne co Autor ma na myśli pisząc, że u badanych pacjentów rzadziej można rozpoznać cukrzycę.

Na zakończenie pragnę podkreślić, że powyższe uwagi i sugestie nie mają na celu pomniejszenia wysokiej wartości przedstawionej dysertacji, a jedynie podniesienie jakości przygotowywanych w oparciu o nią manuskryptów do publikacji w czasopismach naukowych.

Podsumowując, przedstawiona rozprawa na tytuł doktora nauk medycznych spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim i na tej podstawie wnoszę do Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o jej dopuszczenie do publicznej obrony.

Ponadto, z uwagi na ważkość badanego zagadnienia, oryginalność i dogłębność wykonanych analiz, wnikliwość interpretacji uzyskanych wyników i ich wysoką wartość naukową, a także edytorską staranność rozprawy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Piśmiennictwo

1. Marik PE. Chapter 76 - Endocrinology of the Stress Response During Critical Illness. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. Critical Care Nephrology (Third Edition). Philadelphia: Content Repository Only!; 2019. pp. 446-454.e4. doi:10.1016/B978-0-323-44942-7.00076-5
2. Fu Y, Sun Y, Zhang J, Cheng Y. Intensive glucose control for critically ill patients: an updated meta-analysis. Endocr Connect. 2018;7: 1288–1298. doi:10.1530/EC-18-0393
3. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med. 2012;367: 1108–1118. doi:10.1056/NEJMoa1204942
4. Xu G, Takashi E, Kudo M, Ishiwata T, Naito Z. Contradictory effects of short- and long-term hyperglycemias on ischemic injury of myocardium via intracellular signaling pathway. Exp Mol Pathol. 2004;76: 57–65.

19062676
dr hab. n. med.
Grzegorz Wystrychowski
specjalista chorób wewnętrznych,
nefrologii i transplantologii klinicznej