

Recenzja rozprawy doktorskiej lekarza Piotra Pietrasika „Rozpoznanie cukrzycy w warunkach hiperglikemii szpitalnej”

Istnieją liczne dowody łączące wystąpienie hiperglikemii u pacjentów hospitalizowanych (z cukrzycą lub bez cukrzycy) z pogorszeniem wyników leczenia, zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną, przedłużeniem czasu pobytu w szpitalu, z częstszym ponownym leczeniem szpitalnym. Prace Moghiss I wsp oraz Umpierrez I wsp. pozwoliły na zdefiniowanie przez Amerykańskie Towarzystwo Cukrzycowe (ADA) hiperglikemii w warunkach szpitalnych, jako stężenia glukozy we krwi przekraczającego 140 mg/dL (7,8 mmol/L). ADA zaleca wykonywać oznaczenia HbA1c u wszystkich chorych z cukrzycą lub hiperglikemią szpitalną, jeżeli nie dokonano tego pomiaru w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Stwierdzenie hiperglikemii w czasie hospitalizacji, często przejściowej nie przybliży do rozpoznania stanu przedcukrzycowego czy cukrzycy. W warunkach szpitalnych z powodu wielu uzasadnionych przyczyn sporadycznie wykonuje się doustny test tolerancji glukozy. Pozostaje pytanie, w jakim stopniu rozpoznanie cukrzycy można opierać się na wynikach pomiarów glikemii na czczo czy oznaczeń wartości HbA1c. Pomimo wielu lat doświadczeń, licznych doniesień poświęconych hiperglikemii szpitalnej, w przypadku jej stwierdzenia u chorych hospitalizowanych nie stworzono żadnych rekomendacji, co do dalszego postępowania po wypisie ze szpitala. Kluczowym aspektem, jak podkreśla w swojej rozprawie doktorant jest "wczesne rozpoznanie cukrzycy, które może prowadzić do ograniczenia późnych powikłań i kosztów z nim związanych"

W swojej rozprawie Doktorant poddał szerokiej analizie grupę chorych hospitalizowanych w warunkach Oddziału Chorób Wewnętrznych. Głównym celem pracy była ocena możliwości rozpoznania cukrzycy ze stwierdzoną hiperglikemią szpitalną tj. z wystąpieniem glikemii na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) ze zastosowaniem oznaczenia odsetka hemoglobiny glikowanej  $\geq 6,5\%$  w wybranej próbie populacji polskiej. W rozprawie określono częstość występowania hiperglikemii szpitalnej oraz świeżo rozpoznanej cukrzycy, dokonano porównania chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą na podstawie łącznych kryteriów glikemii na czczo i HbA1c do wybranych arbitralnie innych grup pacjentów oraz dokonano porównania częstości rozpoznania cukrzycy w zależności od zastosowanych kryteriów diagnostycznych.

Przedłożona mi do recenzji rozprawa liczy 96 stron tekstu i posiada typowy układ dla pracy doktorskiej, zawiera wstęp, cel pracy, część poświęconą metodyce, dyskusję, wnioski, spis tabel i rycin, wykaz zastosowanych skrótów, spis cytowanego piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim. Należy podkreślić staranność edytorską rozprawy.

W bardzo obszernym wstępie doktorant opisuje zagadnienia związane z klasyfikacją, epidemiologią, diagnostyką i następstwami cukrzycy. Opisuje również będące celem pracy tematy dotyczące definicji, klasyfikacji hiperglikemii szpitalnej, patofizjologicznych aspektów

wystąpienia hiperglikemii podczas hospitalizacji, jej następstw oraz szeroko omawia wskazania do oznaczania hemoglobiny glikowanej, metody pomiarowe oraz zalety i wady związane z jej oznaczaniem. Przejrzyście napisany wstęp dobrze wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy i stanowi uzasadnienie dla podjętych celów pracy

Badania przeprowadzono w latach 2012-2015 wśród świeżo przyjętych pacjentów do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Łodzi. Do badań zakwalifikowano osoby z obywatelstwem polskim w wieku  $\geq 18$  lat z wyłączeniem osób z rozpoznaną cukrzycą, stanami zaburzającymi wyniki oznaczeń HbA1c, stanami terminalnymi, zgonem w czasie hospitalizacji. W czasie hospitalizacji oznaczano hemoglobinę glikowaną, dwukrotnie dokonywano pomiarów glikemii na czczo. Na podstawie pierwszego pomiaru glikemii wyodrębniono 3 grupy chorych - z normoglikemią, nieprawidłową glikemią na czczo, hiperglikemią szpitalną określaną w pracy, jako glikemię na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl). Następnie zależnie od wyników glikemii na czczo i wartości HbA1c poddano analizie ustalone arbitralnie 4 grupy chorych. Dodatkowo zebrano dane uzyskane na podstawie przeprowadzonego badania podmiotowego i przedmiotowego chorych oraz wyniki wybranych badań laboratoryjnych. Opisano dokładnie metodykę wykonywanych badań. Wyniki poddano analizie statystycznej.

Główny cel pracy zrealizowano przez analizę oceny glikemii na czczo oznaczanej w pierwszych dobach przyjęcia do szpitala, drugiego pomiaru glikemii na czczo wykonanego podczas hospitalizacji oraz oznaczonych wartości HbA1c. Badania przeprowadzono u 239 chorych. W 62 przypadkach stwierdzono na podstawie pierwszego pomiaru glikemii na czczo hiperglikemię szpitalną, w 79 nieprawidłową glikemię na czczo. Normoglikemię stwierdzono u 41% badanych. Aż u 18% badanych zanotowano wartości HbA1c  $\geq 6,5\%$ . W większości przypadków stwierdzana w pierwszym badaniu hiperglikemia szpitalna nie była wykazywana podczas drugiego pomiaru. Na podstawie uzyskanych wyników pierwszego pomiaru glikemii na czczo i odsetka HbA1c cukrzycę rozpoznano u 7,1% badanych. Jednak jak podkreśla doktorant u 19 pacjentów (44,2% z tej grupy) z odsetkiem HbA1c  $\geq 6,5\%$  rozpoznawano choroby mogące mieć wpływ na jej oznaczenie. Chorzy z HbA1c  $\geq 6,5\%$  zarówno bez hiperglikemii na czczo jak i hiperglikemią mieli wyższą wartość BMI niż chorzy z HbA1c  $\leq 6,5\%$ . Pacjenci z hiperglikemią szpitalną istotnie częściej byli hospitalizowani w trybie nagłym. Chorzy z tzw. hiperglikemią stresową (glikemia na czczo  $\geq 7,0$  mmol/l i HbA1c  $< 6,5\%$ ) wykazywali tendencję do częstszej hospitalizacji z przyczyn infekcyjnych i wyróżniali się najwyższą liczbą krwinek białych i bardzo zróżnicowanymi wartościami CRP. Ta grupa chorych i pacjenci z rozpoznaną cukrzycą podczas hospitalizacji miały najwyższe wyjściowe wartości glikemii na czczo. Przy drugim oznaczeniu glikemia na czczo w grupie tzw. hiperglikemii stresowej obniżyła się do wartości pacjentów, w której na początku hospitalizacji nie notowano podwyższonych glikemii oraz podwyższonych wartości HbA1c. Łącznie u 5,4% badanych stwierdzono dwukrotnie hiperglikemię szpitalną.

Dyskusję Doktorant poświęca przede wszystkim zagadnieniom związanym wystąpieniem hiperglikemii podczas hospitalizacji podkreślając brak ujednoczenia i jednoznacznego ustalenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, przedstawiając

liczne publikacje dotyczące tego tematu i porównując swoje wyniki z danymi innych autorów a także dokonanej analizy porównawczej badanych grup pacjentów uwzględniającej dane demograficzne, kliniczne i laboratoryjne. Piśmiennictwo, w liczbie 151 pozycji poza wyszczególnionymi wyjątkami zostało zestawione w sposób właściwy z uwzględnieniem najważniejszych prac przeglądowych i najnowszych doniesień oryginalnych. Należy podkreślić, że tematy poruszone w dyskusji w sposób wyczerpujący wykazują złożoność problemów związanych z wystąpieniem hiperglikemii podczas hospitalizacji.

Praca doktorska lek. Piotra Pietrasika „Rozpoznanie cukrzycy w warunkach hiperglikemii szpitalnej” jest oryginalnym opracowaniem opartym na próbie kompleksowej oceny występowania hiperglikemii warunkach szpitalnych. We wnioskach doktorant podkreśla, że jest ona zjawiskiem częstym a zastosowanie oznaczenia odsetka HbA1c jest przydatne w różnicowaniu hiperglikemii stresowej od świeżo rozpoznanej cukrzycy. Należy podkreślić, że cukrzycę rozpoznano u 7,1% badanych, chorych, którzy powinni być zdiagnozowani w warunkach ambulatoryjnych przed hospitalizacją. Pozostaje pytanie u ilu pacjentów z grupy badanej z podwyższonymi wartościami HbA1c można po hospitalizacji rozpoznać stan przedcukrzycowy, tym bardziej, że oceny dokonano w grupie osób ze średnią wieku 70,5 lat. U 18, % stwierdzono HbA1c  $\geq$  6,5%, u 29,3% w granicach 5,7-6,4%. Wczesne rozpoznanie stanu przedcukrzycowego wydaje się obecnie najważniejszym postępowaniem diagnostycznym pozwalającym na wdrożenie leczenia mogącego w znaczący sposób ograniczyć wystąpienie u wielu osób cukrzycy typu 2. Stan przedcukrzycowy wiąże się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia, dyslipidemii, przewlekłej choroby nerek i chorób sercowo-naczyniowych. Dlatego należałoby rozważyć, czy zasadnym byłby wniosek o konieczności wykonywania po wypisie ze szpitala doustnego testu tolerancji glukozy u każdego chorego ze stwierdzonym podwyższonym odsetkiem HbA1c

Zastrzeżenia i pytania, na które oczekuję odpowiedzi w przebiegu publicznej obrony zamieszczam poniżej

1. Doktorant wykazał, że u większości pacjentów hiperglikemia na czczo stwierdzana w początkowym okresie hospitalizacji nie jest notowana podczas drugiego pomiaru. Jednak należy zwrócić uwagę, że wyniki drugiego oznaczenia glikemii mogą być związane nie tylko z ustąpieniem stresu związanego z hospitalizacją, poprawą stanu ogólnego, przeprowadzonym leczeniem choroby będącym przyczyną hospitalizacji, ale także z zastosowaną dietą podczas pobytu w szpitalu. Brak jest informacji na temat, czy notowane były przypadki wdrożenia leczenia farmakologicznego w związku ze stwierdzaną hiperglikemią
2. Doktorant używa skrótów anglojęzycznych za wyjątkiem OZW i GKS
3. Str 7 – nie są dokładnie cytowane kryteria PTD
4. Czy właściwie zacytowano dany fragment tekstu ?

Dotyczy 5 pozycji piśmiennictwa nr 30 (str 9),57,58 (str 12) 127, 136 (str 59)

30. Dungan i wsp. Stress hyperglycaemia. Lancet 373,1798-1807

W pracy Dungan czytamy: *Thus, we propose two diagnostic categories of stress hyperglycaemia—hospital-related hyperglycaemia according to the ADA consensus definition (fasting glucose >6.9 mmol/L or random glucose >11.1 mmol/L without evidence of previous diabetes), and pre-existing diabetes with deterioration of preillness glycaemic control.*

57. Krinsley JS Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc. 2003 ;78(12):1471-8.

58. Furnary AP1, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. Ann Thorac Surg. 1999 Feb;67(2):352-60; discussion 360-2.

Dotyczy fragmentu „*Normalizacja glikemii po zastosowaniu insulinoterapii redukuje chorobowość i śmiertelność niezależnie od rozpoznania cukrzycy przed czy po hospitalizacji*”

127. Timmer JR1, Ottervanger JP, Biló HJ, Dambrink JH, Miedema K, Hoorntje JC, Zijlstra F. Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. QJM. 2006 Apr;99(4):237-43. Epub 2006 Feb 27.

136 Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD – Summary

Dotyczy fragmentu „*Wcześniejsze badania u pacjentów z chorobami układu sercowo naczyniowego sugerowały, że pomiary glikemii powinny być wykonywane 4 lub 5 dni po przyjęciu do szpitala z powodu insulinooporności w trakcie pierwszych dni po przyjęciu*”

W publikacji Rydén L i wsp. czytamy : *Accordingly, the appropriate screening method is an OGTT, which should not be performed earlier than 4–5 days after an ACS to minimize false positive results*

5. Str 14 Rekomendacje ACEE? - to są rekomendacje kilku towarzystw

25. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline Guillermo E. Umpierrez et al The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 97, Issue 1, 1 January 2012, Pages 16–38,

“*One group meeting, several conference calls, and e-mail communications enabled consensus. Endocrine Society members, American Diabetes Association, American Heart Association, American Association of Diabetes Educators, European Society of Endocrinology, and the Society of Hospital Medicine reviewed and commented on preliminary drafts of this guideline.*”

6. Pozycja piśmiennictwa 139 – nie zacytowano pełnego tytułu artykułu

Bjarnason TA1,2, Kristinsdottir LB2, Oskarsdottir ES et al Editor's Choice- Diagnosis of type 2 diabetes and prediabetes among patients with acute coronary syndromes Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017 Dec;6(8):744-749

7. str 88 Pozycja literatury 141 wymaga poprawy

141. "Prevalence of Prediabetes and Newly Diagnosed Diabetes in Patients with Transient Ischemic Attack or stroke ..... Yoriko Heianza...

Zawarte w opinii zastrzeżenia i uwagi nie wpływają w żadnym stopniu na ocenę wartości merytorycznej rozprawy i wykonanej pracy naukowo-badawczej. Całość opracowania świadczy o znajomości przez lek. Piotra Pietrasika problematyki, której dotyczy dysertacja oraz opanowaniu warsztatu badawczego i umiejętności krytycznej analizy uzyskanych wyników.

Podsumowując, uważam, że rozprawa doktorska lek. Piotra Pietrasika spełnia wszystkie warunki określone w ustawie o tytule i stopniach naukowych i w oparciu o powyższe mam zaszczyt przedstawić wniosek do Rady Naukowej Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego

Z poważaniem Dr hab.n.med. Janusz Krzymień

31.01.2019

Janusz Krzymień