

Poznań 01.09.2023 r.

Prof. dr hab. med. Aleksandra Araszkiwicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Recenzja

**rozprawy przygotowanej na stopień doktora
w dziedzinie nauk medycznych
przez lek. Martę Joannę Dziurawic**

pt. Ostra hiperglikemia a przebieg kliniczny ostrego zawału serca leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową u chorych bez rozpoznanej wcześniej cukrzycy

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Marzenna Zielińska
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Rozprawa doktorska lek. Marty Joanny Dziurawic dotyczy badań nad wpływem ostrej hiperglikemii na rokowanie pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Zarówno wyższe glikemie u pacjentów z cukrzycą, jak i hiperglikemia u osób bez cukrzycy są związane z pogorszeniem rokowania po przebyłym ostrym zespole wieńcowym. Podczas zawału mięśnia sercowego dochodzi do wydzielania hormonów stresu, glikokortykoidów, adrenaliny, hormonów tarczycy i hormonu wzrostu. Wynikiem tych procesów jest wzrost stężenia glukozy we krwi w następstwie stymulacji glukoneogenezy, hamowania wydzielania insuliny i zwiększenia insulinooporności. Hiperglikemia towarzysząca stresowi może też być wskaźnikiem rozpoczynającej się niewydolności komórek beta trzustki w warunkach wzmożonego zapotrzebowania na insulinę. Ostra hiperglikemia, niezależnie od dalszych losów pacjenta w zakresie rozpoznania cukrzycy, indukuje w organizmie człowieka wiele niekorzystnych procesów. Najważniejszy z nich to nasilenie stresu oksydacyjnego, którego konsekwencją jest między innymi zaburzenie funkcji śródbłonna. Do dalszej kaskady zjawisk należy między innymi: uwalnianie endoteliny i skurcz naczyń, nasilenie odkładania lipidów w ścianach naczyń, niestabilność blaszek miażdżycowych, zmniejszenie właściwości antykoagulacyjnych śródbłonna oraz nasilenie reakcji zapalnych poprzez wzrost adhezji leukocytów i płytek krwi w następstwie hiperglikemii. Stąd wytyczne Polskiego Towarzystwa

Diabetologicznego rekomendują normalizację glikemii przy pomocy dożylnego wlewu insuliny w ostrym zespole wieńcowym w stanach względnej hiperglikemii. U osób bez uprzednio rozpoznanej cukrzycy wlew insuliny powinniśmy zastosować przy glikemii ponad 180 mg/dl. Pomimo licznych doniesień naukowych w temacie roli hiperglikemii w konsekwencji powikłań sercowo-naczyniowych, podjęty temat badawczy jest oryginalny, spójny, przyczynia się do pogłębienia wiedzy i ma istotne implikacje kliniczne. Doktorantka podejmuje bowiem dyskusję nad wartością kliniczną i predykcyjną różnych metod kontroli glikemii u pacjentów bez cukrzycy hospitalizowanych z powodu zawału serca.

Przedstawiona do oceny praca doktorska została przygotowana w formie manuskryptu.

We wstępie doktorantka przedstawia aktualną klasyfikację zawału serca, metody leczenia, powikłania i rokowanie chorych. Następnie opisana została ostra hiperglikemia i jej konsekwencje oraz metody jej oceny w zawale. W tym miejscu doktorantka rzetelnie podsumowuje dotychczasowe badania nad znaczeniem rokowniczym podwyższonych stężeń glukozy u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Ciekawe jest już na etapie wstępu porównanie różnych metod kontroli glikemii w powiązaniu ze znaczeniem rokowniczym. Szczególnie interesującym pomysłem jest zaproponowanie do badania oznaczeń 1,5 anhydroglucitolu, wykrywającego podwyższone wartości glikemii poprzedzające o 24-48 godzin zdarzenie wieńcowe.

Cele pracy sformułowane są jasno jako: zbadanie wpływu ostrej hiperglikemii na przebieg kliniczny zawału serca leczonego pierwotną angioplastyką wieńcową u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy oraz ocena wartości predykcyjnej wybranych oznaczeń laboratoryjnych mierzących glikemię w przewidywaniu występowania powikłań podczas hospitalizacji tych pacjentów. Doktorantka definiuje również cele szczegółowe pracy.

Badaniem prospektywnym objęto grupę 131 pacjentów kolejno przyjętych z zawałem serca bez wcześniej rozpoznanej cukrzycy. Doktorantka sama przyznaje, że liczebność grupy badanej jest największym ograniczeniem pracy. Wydaje się, iż istotne byłoby policzenie wielkości grupy potrzebnej do osiągnięcia istotności statystycznej zakładanych wyników. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania określone są jasno i nie budzą wątpliwości. Wydaje się, że miejsce poświęcone poszczególnym procedurom badania przedmiotowego lub diagnostycznym i leczniczym, takim jak echokardiografia czy koronarografia, mogłoby zostać nieznacznie ograniczone. Jest to bowiem rutynowe postępowanie i nie stanowi przedmiotu badania. Szeroki opis metod oznaczania glikemii jest natomiast wartościowy i istotny w pracy. W ostatniej części rozdziału dotyczącego metodologii badania doktorantka

definiuje powikłania po zawale, które będą oceniane w badaniu. Metody statystyczne dobrane są prawidłowo.

Doktorantka badała glikemię przy przyjęciu, glikemię na czczo, wartość hemoglobiny glikowanej (HbA1c), stężenie 1,5-anhydroglucitolu oraz wyniki testu doustnego obciążenia glukozą. Ten szeroki panel badań wyrównania glikemii jest ciekawy i nowatorski. Niestety nie wykazano wpływu żadnego z tych parametrów na przebieg ostrego zawału, jak i na rokowanie późniejsze. Ciekawa i rzetelnie przedstawiona została charakterystyka ogólna grupy badanej. Duży odsetek chorych, pomimo braku wywiadu cukrzycowego, miał nieprawidłowe wyniki glikemii. Ponad 70% pacjentów miało nieprawidłowy wynik HbA1c, głównie definiujący stan przedcukrzycowy. Pacjenci z wyższym stężeniem glukozy przy przyjęciu mieli niższą frakcję wyrzutową, wyższe stężenia troponin oraz częściej przechodzili zawał z uniesieniem odcinka ST. Podobne różnice obserwowano dla glikemii na czczo w drugiej dobie hospitalizacji. Ciekawym wynikiem jest obserwowany spadek stężenia 1,5-anhydroglucitolu w trzeciej dobie. U 60% pacjentów obserwowano występowanie powikłań wewnątrzszpitalnych, w tym u połowy powikłań kardiologicznych. Powikłania kardiologiczne występowały w starszym wieku i w powiązaniu z niższym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej, a także z niższą frakcją wyrzutową. Natomiast parametry glikemiczne nie różniły się w grupach pacjentów z powikłaniami i bez powikłań. Powikłaniami niekardiologicznymi były głównie infekcje, dla których również nie wykazano powiązania ze stężeniami glukozy. Natomiast pacjenci z przedłużonym czasem hospitalizacji mieli wyższe wartości glikemii na czczo. Doktorantka dokonuje analizy krzywych ROC dla przewidywania występowania powikłań czy wydłużenia czasu hospitalizacji, co czyni uzyskane wyniki ciekawszymi klinicznie i naukowo.

Dyskusja przeprowadzona jest szeroko, uwzględniając dotychczasowe publikacje w temacie. Doktorantka podaje ograniczenia badania. Najważniejszym jest mała grupa badana, która pomimo ciekawego klinicznie tematu nie pozwala na uogólnienie wyników i wniosków. Ze względu na liczebność pacjentów i obserwacyjny charakter badania postawione wnioski wydają się być zbyt definitywne. Wnioski odpowiadają na postawione cele pracy. Manuskrypt został przygotowany bardzo starannie, przejrzysto i wnikliwie.

Podsumowując, przedłożona do recenzji rozprawa doktorska, przygotowane w formie manuskryptu, zawiera dane o dużym znaczeniu naukowym i praktycznym. Uzyskane wyniki i wnioski stanowią istotny wkład do dotychczasowej wiedzy w podjętym temacie badawczym.

Biorąc pod uwagę całość pracy lek. Marty Joanny Dziurawicz uważam, że Kandydatka poprzez swoje badania, analizy oraz wnioskowanie przyczynia się do postępu w dziedzinie badań nad hiperglikemią u pacjentów kardiologicznych.

Wartość podjętego tematu, poprawność formułowania, kompletność problemów i hipotez badawczych, dobór metod i narzędzi badawczych, umiejętność wykorzystania danych źródłowych i dobór literatury, zastosowana metodyka, trafność wskazania mocnych i słabych stron pracy pozwalają na stwierdzenie, że praca spełnia warunki wymagane od dysertacji doktorskich. 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).

Wnoszę więc o dopuszczenie lek. Marty Joanny Dziurawicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiewicz

A. Araszkiewicz