

Prof. zw. dr hab. med. Romuald Ochotny  
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
61-848 Poznań, ul. Długa 1/2, tel. (61) 8549146, faks. (61) 8549094

Sz. Pan

Poznań, 30. 5. 2018 r.

Prof. dr hab. med. Maciej Misiótek

Dziekan

Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

pl. Traugutta 2

41-800 Zabrze

Szanowny Panie Dziekanie,

Uprzejmie proszę o przyjęcie dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej pt.:  
"Zaburzenia gospodarki węglowodanowej wykryte w obserwacji średnioterminowej oraz ich  
znaczenie rokownicze po zawale serca leczonym inwazyjnie", której Autorem jest lek. Paweł  
Francuz.

Z poważaniem,



Prof. zw. dr hab. med. Romuald Ochotny  
I Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### **Recenzja rozprawy doktorskiej**

"Zaburzenia gospodarki węglowodanowej wykryte w obserwacji średnioterminowej oraz ich znaczenie rokownicze po zawale serca leczonym inwazyjnie",

której Autorem jest lek. Paweł Francuz.

Tytuł pracy w oczywisty sposób wzbudził moje zainteresowanie, zachęcił do lektury pracy.

Cukrzyca, czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej są uznanymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej, wpływają na przebieg zawału serca i powikłań w okresie odległym. W pewnym hasłowym uproszczeniu – wieloletnia cukrzyca to z dużym prawdopodobieństwem choroba wieńcowa. Z drugiej strony ostry zespół wieńcowy zdecydowanie wpływa na przebieg cukrzycy w tym okresie, przede wszystkim, w postaci hiperglikemii. Nie można też nie wspomnieć o możliwej hipoglikemii, która może być czynnikiem prowadzącym do istotnych zaburzeń rytmu. Prowadzenie chorych z cukrzycą w ostrym zespole wieńcowym jest trudne, bowiem inwazyjne leczenie zawału skraca czas hospitalizacji i trudno zwykle śledzić profil glikemii. Doskonałe wyniki leczenia inwazyjnego zawału serca, niestety, zdecydowanie pogarszają się w przeciągu roku i w kolejnych latach. Przyczyn jest wiele, wśród nich najpewniej brak adekwatnego leczenia - choćby hipolipemizującego, czy zaburzeń metabolicznych.

Jak wygląda w czasie profil glikemii u pacjentów z zawałem serca leczonym inwazyjnie w okresie od wypisu ze szpitala? To pytanie stawia sobie Doktorant w przedstawionej do recenzji rozprawie.

Założył w swoim studium;

- określenie częstości występowania poszczególnych zaburzeń metabolizmu glukozy w obserwacji średnioterminowej u chorych po AMI leczonych inwazyjnie, oraz:
- wyodrębnienie czynników ryzyka utrzymujących się oraz nowo rozpoznanych zaburzeń,
- a także, określenie wpływu GS na rokowanie.

Praca jest podanalizą badania, wyników prezentowanych wcześniej w pracach oryginalnych i pracy pogłądowej zawierającej istotę rozważań na temat epidemiologii, znaczenia klinicznego, przebiegu naturalnego i terapii zaburzeń metabolizmu glukozy u chorych z zawałem serca. Publikacje zostały przedstawione w czasopismach anglojęzycznych: Kardiologii Polskiej (2017), Journal of Medical Science (2017), An. Acad. Med. Siles. (2018).

Autor dysertacji poddał badaniom 368 chorych z zawałem serca leczonych inwazyjnie, u których określono stan glukometaboliczny (GS) na podstawie glikemii oznaczonej po dwóch godzinach (2h-PG) w doustnym teście obciążenia glukozą, wykonanym dwukrotnie – przy wypisie ze szpitala oraz na wizycie kontrolnej po 6. miesiącach. Przyjął dobre kryteria wyłączenia: cukrzyca w wywiadzie lub rozpoznana w czasie hospitalizacji na podstawie co najmniej dwóch oznaczeń glikemii na czczo, zgon przed wizytą kontrolną oraz brak wizyty po 6. miesiącach. Stąd grupa ostatecznie włączona powstała spośród 665 kolejnych chorych hospitalizowanych w latach 2012-2013 z powodu zawału serca, który był leczony inwazyjnie.

Chorych podzielono na dwie grupy w zależności od wyniku testu obciążenia glukozą w dniu wypisu ze szpitala – grupa z nieprawidłowym (AGS, n=149) oraz prawidłowym stanem glukometabolicznym (NGS, n=219, poziom glukozy w 2. godzinie testu obciążeniowego <7.8 mmol/l). Następnie każdą z grup podzielono na kolejne dwie podgrupy w zależności od wyniku glikemii po powtórnie wykonanym teście obciążeniowym, na wizycie kontrolnej. Chorych z nieprawidłowym stanem: na podgrupę z utrzymującym się (pAGS, n=101, glukoza w 2. godzinie =>7.8 mmol/l ) i przemijającym (tAGS, n=114) stanem. Zaś wśród pacjentów z prawidłowym – wyjściowo - statusem wyodrębniono 114 pacjentów z nowo wykrytym (nAGS, w tym także stosujących terapię hipoglikemizującą) i 105 z utrzymującym się prawidłowym (pNGS) wynikiem testu obciążeniowego. Mediana czasu obserwacji od wypisu do wizyty kontrolnej wyniosła 7 miesięcy, prawdziwie odległa obserwacja obejmowała 24.5 miesiąca. W tym okresie oceniono duże (brak tego wyrazu w opisie użytych skrótów) niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), które zdefiniowano jako: zgon z wszystkich przyczyn, ponowny AMI, ponowna rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub chirurgiczna, udar mózgu, hospitalizacja z powodu ostrej niewydolności serca. Grupa badana była bardzo liczna, dobrze określona, liczebność pozwalała na wiarygodne analizy.

Przy wypisie ze szpitala lub na wizycie kontrolnej nieprawidłowości glikemii (AGS) rozpoznano u 71,5% badanej populacji. Stwierdzono, że podczas kontrolnego badania w 6 miesięcy po wypisie ze szpitala stopień zaburzeń metabolizmu glukozy poprawił się u 18,5%, a pogorszył u 37,8% (p<0.001). U 67,8% chorych z AGS przy wypisie nieprawidłowy GS

utrzymał się, natomiast u co drugiego chorego z NGS rozpoznano nieprawidłowy stan po sześciu miesiącach. Ocena częstości występowania nieprawidłowości w teście i zmian w obserwacji 6-miesięcznej pozwala uznać, że pierwszy z założonych celów pracy został zrealizowany.

Wśród analizowanych parametrów określających metabolizm glukozy, które oznaczono w okresie wewnątrzszpitalnym, wysoka wartość glikemii w 2. godzinie po doustnym obciążeniu glukozą (2h-PG) i glikemii na czczo były istotnymi czynnikami ryzyka utrzymania się nieprawidłowego stanu glikemicznego, natomiast żaden z analizowanych parametrów nie okazał się istotnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia nowych nieprawidłowości glikemii (nAGS) w teście obciążeniowym. To stwierdzenie stanowi rozwiązanie drugiego celu pracy.

Pacjenci z nieprawidłową glikemią rozpoznaną w szpitalu (AGS) w porównaniu z grupą o prawidłowej (NGS) w obserwacji odległej średnioterminowej i długoterminowej istotnie częściej byli hospitalizowani z powodu ostrej niewydolności serca. W obserwacji długoterminowej u chorych z nieprawidłowymi poziomami glikemii (AGS) stwierdzono również trend w kierunku istotnie częstszego występowania MACE (po zaplanowanej wizycie kontrolnej). Śmiertelność pacjentów z AGS nie była istotnie większa niż z NGS (8,7% vs. 4,6%;  $p=0,111$ ). Po ponownej ocenie metabolizmu glukozy, w grupie chorych z AGS pacjenci z przetrwałą nieprawidłową glikemią (pAGS) mieli znamienne wyższą śmiertelność niż ci z przejściowym zaburzeniem gospodarki węglowodanowej (tAGS) (11,9% vs. 2,1%;  $p=0,034$ ), pomimo braku różnic w częstości MACE. Wśród chorych z NGS śmiertelność w podgrupie nAGS była ponad 2-krotnie wyższa niż w pNGS, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (6,1% vs. 2,9%;  $p=0,247$ ); nie było też znamienych różnic pod względem występowania MACE. Te ciekawe wyniki stanowią odpowiedź na trzeci z założonych na wstępie celów.

Doktorant zastosował stosowne testy i analizy statystyczne. Opracowanie wzbogaca analiza uwzględniające estymowane krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.

Analiza uzyskanych wyników obserwacji pozwoliła Doktorantowi na sformułowanie np. wniosku:

- ponowna ocena metabolizmu glukozy na podstawie doustnego testu obciążenia glukozą u chorych po AMI leczonych inwazyjnie poprawia i wzmacnia stratyfikację ryzyka wykonaną przy wypisie ze szpitala. W moim przeświadczeniu, wniosek jest jasno sformułowany, rzeczywiście wynika z badania. Choć mam wrażenie, że stwierdzenia w

podrozdziale „Wnioski” nie są pozbawione dodatkowych „obserwacji”, które stanowią mniej lub bardziej rozbudowane „streszczenie” wyników i mogą być elementem dyskusji.

Dyskusja zawarta w pracy jest bardzo systematyczna, poparta najważniejszymi danymi literatury przedmiotu (z cytowaniem 60 pozycji piśmiennictwa), bez nadmiernej – niepotrzebnej - ekscytacji możliwościami zwiększenia liczby cytowanych publikacji. Nieprawidłowa wartość glikemii w teście obciążeniowym i na czczo w trakcie hospitalizacji w zawale serca były istotnymi czynnikami wskazującymi na utrzymywanie się nieprawidłowego stanu glikemicznego w obserwacji średnioterminowej. Natomiast, nie udało się znaleźć istotnych czynników prognostycznych rozwoju „nowej” nieprawidłowej glikemii po 6. miesiącach od dokonania się zawału serca. Nasuwa się pytanie jakie są tego powody. Doktorant zwraca uwagę na możliwe przyczyny. Sądzę, że główne: różny stopień zaawansowania choroby wieńcowej, funkcja skurczowa lewej komory, które to przebiegu pozawałowym mogą ewoluować z różną dynamiką. Poza tym, różny i możliwe „nieadekwatny” sposób leczenia farmakologicznego, stosowanie się do zaleceń profilaktycznych (dieta), rehabilitacja. Czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej już w krótkim okresie czasu rzeczywiście mogą wpływać w znaczący (statystycznie) sposób na los pacjenta po zawale serca? Czy jednak biorąc pod uwagę zmienność „stanu glikemicznego” nie uznać go za epifenomen? To oczywiście pytania, jak sadzę, do ciekawej dyskusji z Doktorantem.

Z przywileju recenzenta wymienię uwagi, które nie umniejszają walorów pracy, raczej byłyby uzupełnieniem „dla porządku”. Nie znalazłem informacji nt. metody obliczania eGRF (współczynnika filtracji kłębuszkowej), opisu sposobu wykonania testu obciążenia glukozą. Warto by podać wartości graniczne (poza glukozą) oznaczonych parametrów biochemicznych, czy wreszcie, skąd pochodzą kryteria rozpoznania zawału serca.

Dysertacja napisana jest z zachowaniem wymogów klasycznej rozprawy naukowej na 60 stronach, starannym językiem a lustracje i schematy graficzne są bardzo dobre pod względem edytorskim.

Założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Autor odpowiedział na postawione cele, zrealizował bardzo dobrze protokół badania, w pełni skrupulatnie zanalizował wyniki i wyciągnął stosowne wnioski. Praca jest wzbogaceniem literatury przedmiotu. Podkreśliłbym duży wkład pracy konieczny do zrealizowania badania. Praca jest oczywiście efektem wysiłku całego zespołu, ale współautorzy w złożonych i dołączonych oświadczeniach uznają istotny wkład Doktoranta w powstanie pracy.

Wprowadzenie do rozprawy i omówienie świadczą o wiedzy Doktoranta z zakresu tematu pracy.

Uważam, że praca spełnia wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych merytorycznie i stosownie do strony formalnej: „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)”.

Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach z wnioskiem o dopuszczenie lek. Pawła Francuza do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

*Bożna, 30.5.2016 r.*

