

Prof. dr hab. n. med. Mirosław J. Wysocki

Ocena pracy doktorskiej mgr Tomasza Czeleko p.t. „Przeżycia po dużej amputacji u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy na podstawie danych gromadzonych przez NFZ w latach 2008-2013”

Praca mgr Tomasza Czeleko p.t. „Przeżycia po dużej amputacji u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy na podstawie danych gromadzonych przez NFZ w latach 2008-2013” wykonana została pod kierunkiem profesora zwyczajnego dr hab. med. Waldemara Karnafla kierownika Katedry i Kliniki Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Warszawskiego oraz profesora zwyczajnego dr hab. med. Akademii Humanistyczno-Ekonomicznej w Łodzi. Promotorem pomocniczym był doktor nauk o zdrowiu Andrzej Śliwczyński z Akademii Humanistyczno-Ekonomicznej w Łodzi.

Przedstawiona do recenzji praca składa się ze 109 stron maszynopisu, zawiera 17 tabel, 19 rysunków, 22 ryciny. Autor powołał się na 101 pozycji piśmiennictwa naukowego.

W części wstępnej mgr Tomasz Czeleko przedstawia aktualny stan wiedzy na temat patogenezы, epidemiologii i podziału cukrzycy oraz czynniki ryzyka powikłań cukrzycy. Następnie w sposób bardzo kompetentny omawia patogenezę, epidemiologię i podział zespołu stopy cukrzycowej. W rozwoju tego zespołu dominującą rolę odgrywają 2 czynniki ryzyka a mianowicie miażdżycа tętnic kończyn dolnych i neuropatia cukrzycowa. W dalszej części Autor omawia postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne u chorych z zespołem stopy cukrzycowej uwzględniając patofizjologię tego zespołu.

Następnie prezentuje dane epidemiologiczne dotyczące dużych amputacji kończyny dolnej będących powikłaniem zespołu stopy cukrzycowej oraz czynniki ryzyka, które przyczyniły się do jej wykonania.

Przedstawione omówienie tej tematyki w części wstępnej pracy stanowi dobre uzasadnienie podjęcia badań własnych.

Celem pracy było określenie szans przeżycia chorych z cukrzycą i bez cukrzycy, u których wykonano po raz pierwszy w danym roku dużą, nieurazową amputację kończyny dolnej.

W dotychczasowych doniesieniach stwierdzono, że u osób z cukrzycą przeżycie chorych po dużej amputacji było krótsze aniżeli u osób po przebytej dużej amputacji bez cukrzycy. Prezentowane dotychczas analizy na ten temat były wykonane na stosunkowo małych grupach chorych. Następnym etapem pracy było określenie wpływu współistniejących innych chorób np. przebytego zawału mięśnia sercowego, niewydolności nerek, przebytego udaru mózgu na przeżycie chorych po wykonanej dużej amputacji kończyny dolnej u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy.

Autor postawił pytanie, czy występowanie ponownych amputacji kończyny dolnej miało wpływ na przeżycie chorych i poddał analizie przypadki obserwowane w okresie 6 lat.

Grupę badaną stanowią pacjenci „sprawozdani” przez świadczeniodawców do Narodowego Funduszu Zdrowia w okresie od 1 stycznia 2008 do 31 grudnia 2013 roku, a których dane osobowe zebrane były w systemie baz danych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Do pierwszej podgrupy zostali zakwalifikowani chorzy po wykonaniu dużej amputacji kończyny dolnej ze znaną cukrzycą lub pacjenci, którzy przed wykonaną dużą, nieurazową amputacją kończyny dolnej mieli zgłoszone do Narodowego Funduszu Zdrowia nabycie jakiegokolwiek leku przeciwcukrzycowego, pasków do glukometru lub inne świadczenia związane z cukrzycą.

Do drugiej grupy zakwalifikowano chorych bez cukrzycy znanej, u których wykonano dużą nieurazową amputację kończyny dolnej. Obserwacje prowadzone były w tym samym czasie w obu podgrupach.

Podgrupa osób ze znaną cukrzycą liczyła 23629 chorych w tym 14000 osób płci męskiej i 9629 osób płci żeńskiej. Wiek tych osób wahał się od 19 do 104 lat, średni wiek wynosił  $70,38 \pm 11,28$  lat.

Podgrupa osób bez znanej cukrzycy liczyła 17818 osób w tym 12124 osób płci męskiej i 5694 osób płci żeńskiej w wieku od 11 do 105 lat. Średni wiek wynosił  $69,82 \pm 13,79$  lat. Wiek w obu grupach różnił się istotnie od siebie, czyli średni wiek chorych z cukrzycą był istotnie wyższy od średniego wieku chorych bez cukrzycy. Grupy poddano obserwacji „ku terazniejszości” pod względem występowania punktu końcowego, za który przyjęto wystąpienie zgonu pacjenta lub zakończenie obserwacji.

U każdego chorego oceniano w trakcie badania takie dane jak: wiek, płeć, gminę zamieszkania, przebyty zawał mięśnia sercowego, przebyty udar mózgu. Data zgonu została pozyskana z Centralnego Wykazu Ubezpieczonych.

Opracowanie statystyczne danych wykonane zostało przy wykorzystaniu analizy Kaplana-Meiera oraz analizy regresji Coxa. Za istotne statystycznie uznano obserwowane różnice wartości przy poziomie  $p \leq 0,05$ . Związek poszczególnych zmiennych z wystąpieniem zgonu oceniano przy pomocy analizy regresji logistycznej. Celem znalezienia algorytmu do klasyfikowania pacjenta do grupy z danym ryzykiem wykorzystano model drzewa decyzyjnego.

W analizie statystycznej posługiwano się również procedurą LIFEREG oraz PHREG systemu SAS, która realizuje konstrukcję modelu proporcjonalnego Hazardu Cox'a, rozważając wpływ następujących predyktorów:

1. Wiek chorego
2. Płeć
3. Przebyty zawał mięśnia sercowego
4. Niewydolność nerek
5. Przebyty udar mózgu

Wśród osób z cukrzycą w obserwowanym okresie zmarło ogółem 12204 (51,6 %) osób a wśród osób bez cukrzycy zmarło ogółem 9894 (55,6 %) osób.

Wśród osób z cukrzycą jedną amputację wykonano u 19158 osób, 2 u 3761 osób, 3 duże amputacje wykonano u 584 osób a więcej niż trzy amputacje wykonano u 126 osób.

Natomiast u osób bez cukrzycy znanej jedną amputację wykonano u 15342 osób, 2 duże amputacje wykonano u 2156 osób, trzy duże amputacje wykonano u 264 osób, a więcej niż trzy duże amputacje wykonano u 56 osób.

Autor stwierdził niższe ryzyko zgonu u pacjentów z cukrzycą w porównaniu do ryzyka zgonu chorych bez cukrzycy. Mediana przeżycia chorych na cukrzycę wynosiła 28,6 miesiąca. Natomiast mediana przeżycia chorych bez cukrzycy znanej wynosiła 21,4 miesiąca.

Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu u chorych na cukrzycę znaną i u chorych bez cukrzycy znanej była obecność niewydolności nerek, przebyty udar mózgu. Przebyty zawał serca był czynnikiem ryzyka u osób z cukrzycą znaną.

Autor stwierdził, że ryzyko zgonu wzrastało w obu grupach wraz z wiekiem, że płeć żeńska zwiększała ryzyko zgonu chorych. Natomiast kolejne amputacje wykonywane u chorego powodowały pewne ograniczenie ryzyka zgonu.

Ryzyko zgonu osób płci żeńskiej z cukrzycą znaną było wyższe od ryzyka zgonu osób płci męskiej z cukrzycą znaną o 10%. Ryzyko zgonu osób płci żeńskiej bez cukrzycy znanej było wyższe od ryzyka zgonu osób płci męskiej o 13%.

Wraz z wiekiem chorych od czasu wykonania dużej amputacji ryzyko zgonu wzrastało o 4% rocznie w grupie chorych z cukrzycą znaną oraz o 4,4% pacjentów bez cukrzycy znanej. Każdy rok życia chorych z niewydolnością nerek zarówno w grupie osób z cukrzycą, w grupie osób bez cukrzycy po wykonaniu dużej amputacji kończyny dolnej wiązał się ze zwiększonym ryzykiem zgonu.

U osób ze schyłkową niewydolnością nerek, z przeprowadzonym leczeniem nerkozastępczym, z cukrzycą znaną, ryzyko zgonu było zwiększone o 102%, zaś u osób bez znanej cukrzycy ryzyko zgonu było zwiększone o 92%.

Obecność przebytego udaru mózgu u chorych z cukrzycą znaną zwiększało ryzyko zgonu po dużej amputacji kończyny dolnej o 29% a u osób bez cukrzycy o 20%.

Przebyty zawał mięśnia sercowego po przebytej dużej amputacji kończyny dolnej zwiększało ryzyko zgonu o 6% u osób z cukrzycą, ale nie miał wpływu na ryzyko zgonu osób bez cukrzycy po wykonanej dużej amputacji kończyny dolnej.

Wnioski, poprzedzone są rzeczową dyskusją, mają duże znaczenie zarówno w praktyce klinicznej oraz duże znaczenie poznawcze.

Oryginalna praca mgr Tomasza Czeleko jest bardzo ważnym wkładem autora w poznanie determinant epidemiologicznych związanych z przeżyciem chorych po dużej amputacji kończyny dolnej. Zebrane dane i wyniki przeprowadzonych analiz mogą i powinny też służyć opracowaniu bezwzględnych wskazań do

amputacji kończyn dolnych u chorych na cukrzycę lub zachowawczego leczenia stopy cukrzycowej w naszej paradoksalnej sytuacji, kiedy amputacja może być dla szpitala bardziej finansowo opłacalna niż podjęcie długotrwałego leczenia zachowawczego.

Autor zaprezentował doskonałą znajomość piśmiennictwa naukowego i wykazał umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Do zawartości merytorycznej pracy nie wnoszę zastrzeżeń. Potknięcia językowe i stylistyczne nie umniejszają jej wartości.

Stwierdzam, że praca mgr Tomasza Czeleko p.t. „Przeżycia po dużej amputacji u chorych z cukrzycą i bez cukrzycy na podstawie danych gromadzonych przez NFZ w latach 2008-2013” jest oryginalnym dorobkiem autora i ośrodków z których pochodzi.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 14 ust.2 pkt.2 oraz art. 20 ust.5 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami).

Przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie do publicznej obrony pracy i dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mirosław Wysocki

Mirosław J. Wysocki

Warszawa, 18.12.2017