



Gdański Uniwersytet Medyczny
Wydział Lekarski

Rozprawa Doktorska

**Przebieg ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u
pacjentów obciążonych cukrzycą**

Lek. Monika Łącka
Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Promotor
Dr hab. n. med. Jarosław Kobiela
Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2020

*Dla Hani,
jesteś moim największym osiągnięciem.*

Chciałabym podziękować:

*Mojemu Promotorowi- Jarosławowi Kobieli- za wsparcie merytoryczne podczas powstawania
tej pracy, dobrą radę w każdej sprawie i wiarę we mnie.*

Jackowi, mojej lepszej połowie- za wszystko.

Rodzicom, Przyjaciółom i Bliskim- za bycie przy mnie na każdym etapie.

Spis treści

STRONA TYTUŁOWA	1
PODZIĘKOWANIA	3
SPIS TREŚCI	4
SŁOWA KLUCZOWE	5
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
WSTĘP.....	6
CELE.....	7
MATERIAŁ I METODY.....	7
WYNIKI.....	9
WNIOSKI.....	10
ABSTRACT	12
INTRODUCTION.....	12
AIMS.....	13
MATERIALS AND METHODS.....	13
RESULTS.....	15
CONCLUSIONS.....	16
WSTĘP	17
CELE	18
WYNIKI	19
WNIOSKI	21
LISTA PUBLIKACJI I DANE BIBLIOMETRYCZNE	24
PUBLIKACJE	
PUBLIKACJA 1.....	25
PUBLIKACJA 2.....	34
PUBLIKACJA 3.....	40
LITERATURA	47

Słowa kluczowe

cholecystektomia, kamica żółciowa, cukrzyca, powikłania pooperacyjne, koszty hospitalizacji

Indeks skrótów

CRP, *C-reactive protein*, białko C-reaktywne

WBC, *white blood cells*, liczba białych krwinek

HGB, *hemoglobin*, hemoglobina

PRISMA, *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*, deklaracja zawierająca minimalny zestaw elementów niezbędnych do prawidłowego raportowania przeglądów systematycznych i meta-analiz

WHO, *World Health Organization*, Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Wstęp

Według najnowszych danych Światowej Organizacji Zdrowia szacunkowa liczba osób cierpiących na cukrzycę na całym świecie wynosi 422 miliony¹. Zapadalność na cukrzycę gwałtownie rośnie – przewiduje się, że do 2030 r. liczba chorych na cukrzycę zostanie podwojona². Rocznie na świecie odnotowuje się 104 miliony przypadków patologii dotyczących pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.

Cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego^{3,4}. W grupie pacjentów obciążonych cukrzycą częściej występuje powikłany przebieg ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Dlatego też powyższe schorzenie stanowi istotny problem w populacji osób z cukrzycą⁸. W ciągu ostatnich 30 lat opublikowano niewiele badań na ten temat. Ponadto, neuropatia cukrzycowa może być czynnikiem opóźniającym i utrudniającym rozpoznanie objawów ostrego brzucha u chorych na cukrzycę⁹. Nie ma jednak badań wykazujących na większe miejscowe zaawansowanie ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów z cukrzycą.

Dodatkowo, cukrzyca ze względu na swoje powikłania powoduje ogromne koszty w publicznych systemach opieki zdrowotnej na całym świecie^{10,11}. Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego u pacjentów z cukrzycą jest obarczone większym odsetkiem powikłań. Z tego powodu szacuje się, że koszty hospitalizacji chorych na cukrzycę są wyższe niż u osób bez cukrzycy. Literatura na ten temat jest jednak ograniczona.

Niniejszy przewód doktorski, składający się z dwóch prac oryginalnych oraz pracy będącej systematycznym przeglądem literatury, analizuje temat przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą.

Celem pracy było porównanie przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą oraz pacjentów bez cukrzycy.

Wstęp do rozprawy doktorskiej stanowi publikacja będąca systematycznym przeglądem dostępnej literatury na temat przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą pt „Acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus-systematic review” (publikacja 1).

Część badawczą rozprawy doktorskiej stanowi praca oryginalna pt. - „Clinical presentation and outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis in patients with diabetes- A matched pair analysis. A pilot study” (publikacja 2). Retrospektywne badanie z dopasowaną pod względem wieku i płci grupą kontrolną pozwoliło wyciągnąć nowe wnioski na temat odmienności

przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów chorych na cukrzycę. Trzecia praca oryginalna, zatytułowana „Cost of elective vs emergency cholecystectomy in diabetic patients”, analizuje koszty hospitalizacji pacjentów obciążonych cukrzycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy.

Cele

Publikacja 1

Celem pracy był systematyczny przegląd dostępnych danych naukowych dotyczących ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów chorych na cukrzycę.

Publikacja 2

Podstawowy cel badania stanowiło porównanie przebiegu klinicznego ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u chorych na cukrzycę z osobami bez cukrzycy.

Celem drugorzędowym było porównanie wyników hospitalizacji powyższych pacjentów oraz odsetka powikłań w wymienionych grupach.

Publikacja 3

Celem badania było retrospektywne porównanie kosztów hospitalizacji związanej z wykonaniem cholecystektomii w trybie planowym oraz w trybie doraźnym u pacjentów chorych na cukrzycę oraz u pacjentów nieobciążonych cukrzycą.

Materiał i metody

Publikacja 1

Badanie zostało zaprojektowane zgodnie z wytycznymi deklaracji PRISMA (ang. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses). Przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz danych PubMed i Web of Science w celu zidentyfikowania badań dotyczących ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów z cukrzycą, opublikowanych do dnia 1 września 2019 r. W celu wyszukiwania użyto następujących słów kluczowych: „(zapalenie pęcherzyka żółciowego LUB cholecystektomia) ORAZ (cukrzyca LUB pacjenci obciążeni cukrzycą)”. W

przeanalizowano jedynie publikacje pełnotekstowe opisujące przebieg hospitalizacji chorych na cukrzycę, którzy poddani zostali cholecystektomii z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego.

W kolejnym kroku porównano przebieg hospitalizacji u chorych na cukrzycę i bez cukrzycy, którzy zostali poddani cholecystektomii z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Wszystkie procedury związane z identyfikacją i oceną publikacji były wykonywane przez dwóch niezależnych badaczy.

Publikacja 2

Do retrospektywnego badania klinicznego włączono pacjentów, którzy poddani zostali cholecystektomii w trybie doraźnym w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w latach 2007–2017. Do badania włączono 267 pacjentów. Grupę badaną stanowiło 70 pacjentów obciążonych cukrzycą. Grupa kontrolna 197 pacjentów była dopasowana pod względem wieku i płci w stosunku 3:1. Identyfikację pacjenta w bazie danych oparto na obecności wszystkich następujących kryteriów: nieplanowane przyjęcie, cholecystektomia wykonana w ciągu 72 godzin od przyjęcia oraz dostępność wyników badań laboratoryjnych przy przyjęciu (CRP, WBC, HGB). Pacjentów przypisywano do grupy pacjentów z cukrzycą w przypadku stwierdzenia cukrzycy dowolnego typu podczas przyjęcia do szpitala lub w trakcie hospitalizacji. Z historii chorób pacjentów wyselekcjonowano następujące dane: objawy i wyniki badań laboratoryjnych odnotowane przy przyjęciu do szpitala, przebieg zabiegu operacyjnego, przebieg hospitalizacji, powikłania pooperacyjne, długość czasu hospitalizacji oraz zastosowanie antybiotykoterapii innej niż rutynowa profilaktyka okołoperacyjna.

Publikacja 3

Badanie to stanowi retrospektywną analizę, która objęła pacjentów, poddanych cholecystektomii w trybie doraźnym i planowym w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku w latach 2016-2019. Spośród wszystkich zidentyfikowanych pacjentów, którzy poddani zostali cholecystektomii w trybie doraźnym, do badania włączono losową próbę 16 chorych na cukrzycę. Do powyższej grupy dopasowano grupę kontrolną skorygowaną względem wieku i płci. Następnie do badania włączono 20 chorych na cukrzycę, losowo wybranych spośród pacjentów, którzy przeszli planową cholecystektomię. Do

grupy dopasowano grupę kontrolną 80 pacjentów (dobraną pod względem wieku i płci) w stosunku 4: 1. Identyfikację pacjentów w bazie danych oparto na obecności wszystkich następujących kryteriów włączenia: przyjęcie nieplanowane lub planowane w zależności od grupy, cholecystektomia wykonana w ciągu 72 godzin od przyjęcia oraz dostępność pełnego raportu kosztów hospitalizacji w systemie elektronicznym. Pacjentów przypisywano do grupy pacjentów obciążonych cukrzycą w przypadku stwierdzenia cukrzycy dowolnego typu podczas przyjęcia do szpitala. Kalkulacja kosztów bezpośrednich oddziału ratunkowego obejmowała: obrazowanie medyczne, leki, konsultacje, badania laboratoryjne, wykonane zabiegi i sprzęt. Koszty brane pod uwagę przy obliczaniu kosztów bezpośrednich oddziału chirurgii ogólnej, w cholecystektomii doraźnej i planowej to: badania obrazowe, leki, konsultacje, badanie histopatologiczne, badania laboratoryjne, wykonane zabiegi, sprzęt, koszt sali operacyjnej oraz koszt pobytu. Całkowite koszty hospitalizacji brane pod uwagę przy planowej cholecystektomii to koszty oddziału chirurgii ogólnej. Całkowite koszty cholecystektomii w trybie doraźnym były sumą kosztów oddziału chirurgii ogólnej i oddziału ratunkowego.

Wyniki

Publikacja 1

Na podstawie analizowanej literatury uznano, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia pęcherzyka żółciowego. Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych jest istotnie wyższa u chorych na cukrzycę. Pacjenci z cukrzycą, którzy z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego przeszli cholecystektomię w trybie doraźnym są narażeni na większe ryzyko powikłań infekcyjnych. W tej grupie pacjentów częściej obserwuje się zaburzenia ze strony układu oddechowego, układu krążenia, niewydolność nerek oraz większe ryzyko zgonu. Cukrzyca jest również czynnikiem ryzyka konwersji z cholecystektomii laparoskopowej do metody klasycznej.

Publikacja 2

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie obserwowanych objawów przy przyjęciu do szpitala pomiędzy pacjentami obciążonymi cukrzycą oraz bez cukrzycy. Jednocześnie, częstość występowania powikłań śródoperacyjnych oraz pooperacyjnych jest istotnie wyższa u chorych na cukrzycę. U pacjentów z grupy badanej częściej obserwowano zakażenie

miejsca operowanego ($p=0,04$). Pacjenci obciążeni cukrzycą w okresie pooperacyjnym istotnie częściej wymagali leczenia w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii ($p=0,027$). W trakcie hospitalizacji u pacjentów obciążonych cukrzycą istotnie częściej odnotowywano incydenty sercowe ($p<0,001$) oraz zapalenie płuc ($p=0,009$). Śmiertelność chorych w grupie chorych na cukrzycę była istotnie wyższa ($p = 0,001$). Czas operacji był dłuższy w grupie chorych na cukrzycę ($p = 0,033$). Długość hospitalizacji była istotnie dłuższa w grupie badanej ($p <0,001$). Nie stwierdzono istotnie wyższego współczynnika konwersji do metody klasycznej, ale istotnie częściej pacjentów obciążonych cukrzycą kwalifikowano pierwotnie do zabiegu metodą klasyczną ($p=0.038$). U pacjentów z cukrzycą, mimo mniej wyrażonych objawów, śródoperacyjnie stwierdzano bardziej miejscowo zaawansowaną chorobę.

Publikacja 3

Całkowity koszt hospitalizacji celem wykonania planowej cholecystektomii wyniósł $739,31 \pm 423,07$ USD dla pacjentów z cukrzycą i $797,14 \pm 772,24$ USD dla pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,51$). Koszt cholecystektomii w trybie doraźnym wyniósł $3950,72 \pm 2856,83$ USD w przypadku chorych na cukrzycę i $2464,31 \pm 1718,21$ USD u pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,04$). Różnica w całkowitych kosztach hospitalizacji między planową cholecystektomią, a zabiegiem w trybie doraźnym w obu badanych grupach (pacjenci z cukrzycą vs bez cukrzycy) była istotna statystycznie (odpowiednio $p <0,01$ vs $p <0,05$).

Wnioski

Przedstawione badania dostarczają nowych informacji dotyczących przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą.

Publikacja 1

Pacjenci obciążeni cukrzycą mają zwiększone ryzyko zachorowania na ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego. Ponadto w tej grupie chorych istnieje zwiększone prawdopodobieństwo ciężkiego przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Jednocześnie jakość danych uzyskanych z przeglądu systematycznego nie pozwala na metaanalizę.

Publikacja 2

Unikalną cechą pracy było stosowanie dopasowanej pod względem wieku i płci grupy kontrolnej. Pozwoliło to na ocenę wpływu cukrzycy jako niezależnej zmiennej. Udowodniono, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłanego przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Badanie wykazało, że u pacjentów obciążonych cukrzycą, pomimo braku istotnych statystycznie różnic w wartościach wyników badań laboratoryjnych i nasilenia objawów podmiotowych, stwierdza się, zarówno śródoperacyjnie jak i w badaniach obrazowych, większe miejscowe zaawansowanie choroby.

Publikacja 3

W badaniu wykazano, że wykonanie cholecystektomii w trybie doraźnym wiąże się ze znacznym wzrostem kosztów leczenia chorych na cukrzycę w porównaniu z planową interwencją. Chociaż nie ma różnic w kosztach hospitalizacji w trybie planowym pomiędzy pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, istnieje statystycznie istotna różnica w kosztach operacji w trybie doraźnym między chorymi na cukrzycę i bez cukrzycy.

Abstract

Introduction

According to the latest World Health Organization data, the estimated number of people suffering from diabetes worldwide is 422 million¹. The incidence of diabetes is increasing rapidly and it is estimated that the number of people with diabetes will double by 2030².

Approximately 104 million new cases of gallbladder and bile duct pathologies are reported worldwide annually.

Diabetes increases the risk of developing acute cholecystitis^{3,4}. In this group of patients, complications are more frequent^{5,6}. Therefore, acute cholecystitis seems to be a serious problem in the diabetic population⁸. However, there were not many studies published in the last 30 years on this matter. Diabetic neuropathy may be a factor in the delayed and more difficult diagnosis of the acute abdomen in patients with diabetes⁹. There are no studies reporting a greater local advancement of acute cholecystitis in patients with diabetes. Because of its complications, diabetes mellitus impose huge costs in public healthcare systems around the globe¹⁰⁻¹¹. Complications of acute cholecystitis in patients with diabetes are more frequent. For this reason diabetic patients hospitalization costs are estimated to be higher than non-diabetic. Literature on the topic is limited.

This doctoral thesis, consisting of two original papers and a paper that is a systematic literature review, explores the course of acute cholecystitis in diabetic patients.

The introduction to the doctoral dissertation is a publication that is a systematic review of the literature available on the course of acute cholecystitis in patients with diabetes, entitled "Acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus - systematic review" (**publication 1**). The core of the doctoral dissertation is the original work entitled - "Clinical presentation and outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis in patients with diabetes- A matched pair analysis. A pilot study." (**publication 2**). A retrospective study with age and sex-matched controls allowed for new conclusions to be drawn about the course of acute cholecystitis in patients with diabetes. The third original work, entitled "Cost of elective vs emergency cholecystectomy in diabetic patients" (**publication 3**), analyzes the costs of hospitalization of diabetic patients compared to non-diabetic patients.

Aims

Publication 1

The aim of this study was to systematically review the available evidence regarding acute cholecystitis in patients suffering from diabetes.

Publication 2

The primary aim of this study was the comparison of the clinical course and laboratory parameters of acute cholecystitis in patients with diabetes vs. patients without diabetes. The secondary aim was to compare hospitalization results and the rate of complications between the above listed groups.

Publication 3

The aim of this study was to compare the costs of elective and emergency cholecystectomy of diabetic and non- diabetic patients.

Material and Methods

Publication 1

This study adhered to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines. We performed systematic search of the PubMed and Web of Science databases to identify studies on acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus published until September 1st, 2019. Following search query was used: “(cholecystitis OR cholecystectomy) AND (diabetes OR diabetic)”. Abstracts, case reports, conference papers, letters, and editorials were excluded during the initial screening of titles and citations. Duplicated results were removed using Mendeley Software. Only full text papers describing the course of hospitalization in patients with diabetes who underwent cholecystectomy due to acute cholecystitis were included in the review. In the next step we compared the course of hospitalization of patients with and without diabetes who underwent cholecystectomy due to acute cholecystitis. All publications' selection and validation procedures were performed by two independent researchers.

Publication 2

The retrospective matched control study involved patients who underwent emergency cholecystectomy in the Department of General, Endocrine and Transplant Surgery of the University Clinical Center in Gdańsk, Poland in the years 2007–2017. There were 267 patients included in the study. The control group of 197 patients was age and sex matched at 3:1 ratio. Patient identification in the institution's registry was based on the presence of all of the following criteria: unplanned admission, cholecystectomy performed within 72 h of admission, and the availability of blood work at admission (CRP, WBC, HGB). Patients were assigned to the diabetic group whenever diabetes mellitus of any type was identified in the admission work-up.

The following data were identified in the patients' medical history: symptoms at admission, laboratory data at admission, course of surgery, postoperative course and complications, length of hospitalization and antibiotic therapy other than routine perioperative prophylaxis.

Publication 3

A retrospective analysis involved patients who underwent emergency and elective cholecystectomy in the Department of General, Endocrine and Transplant Surgery of University Clinical Center in Gdańsk, Poland between 2016-2019. A random sample of 16 diabetic patients who underwent emergency cholecystectomy were included to the study based on admission data criteria. Age and sex adjusted control group of non-diabetic patients was identified. Then, a random sample of 20 diabetic patients who underwent elective cholecystectomy were included to the study based on admission data criteria. The control group of 80 patients was age and sex matched in a 4:1 ratio.

Patients identification in the institution's registry was based on the presence of all of the following inclusion criteria: unplanned or planned admission depending on group, cholecystectomy performed within 72 h of admission, and the availability of complete report of hospitalization costs in the electronic system. Patients were assigned to the diabetic group whenever diabetes mellitus of any type was identified in the admission work-up.

Calculation of direct costs of emergency ward included: medical imaging, medicines, consultations, laboratory tests, procedures performed and equipment. Costs taken into account during calculating direct costs of general surgery ward, in emergency and elective cholecystectomy were: medical imaging, medicines, consultations, histopathology, laboratory works,

procedures performed, equipment, operating room cost, cost of stay. Total hospitalization costs taken into account for elective cholecystectomy were general surgery ward costs. Total costs of emergency cholecystectomy were a sum of costs of general surgery ward and costs of emergency ward.

Results

Publication 1

Diabetes is an independent risk factor for developing cholecystitis. Operative and postoperative complication rates were significantly higher in the diabetic patients. Patients with diabetes who had cholecystectomy due to acute cholecystitis have a higher risk of infectious complications, respiratory and circulatory disorders, renal failure and a higher risk of death. Diabetes is a risk factor for conversion from laparoscopic cholecystectomy to open method.

Publication 2

There was no significant difference between the diabetic and nondiabetic patients regarding symptoms at admission. Operative and postoperative complication rates were significantly higher in the diabetic patients.

Surgical site infection was observed more frequently in patients with diabetes ($p=0.04$). Hospitalization in the ICU was required significantly more often in study group ($p=0.027$). Patients with diabetes more frequently suffered from cardiac incidents ($p<0.001$) and pneumonia ($p=0.009$). Mortality rate in the patients with diabetes was higher ($p=0.001$).

The operative time was longer in the diabetic patients group ($p=0.033$). Length of hospitalization were significantly longer in the study group ($p <0.001$). The conversion rate was not higher in the study group, but open surgery was performed significantly more often ($p=0.038$). The diabetic patients had less pronounced symptoms with more locally advanced disease.

Publication 3

The total costs of an elective cholecystectomy were 739.31 ± 423.07 USD for diabetic patients and 797.14 ± 772.24 USD for non-diabetic patients ($p = 0.51$). Whereas emergency cholecystectomy total costs were 3950.72 ± 2856.83 USD (diabetic patients) and 2464.31 ± 1718.21 USD (non-diabetic patients) ($p = 0.04$). The difference in total costs between elective cholecystectomy vs

emergency cholecystectomy in both groups (diabetic vs non-diabetic patients) was statistically significant ($p < 0.01$ vs $p < 0.05$ respectively).

Conclusions

Publication 1

Patients with diabetes have increased risk of developing acute cholecystitis. Furthermore, diabetic patients with acute cholecystitis tend to have more complicated course of the disease. However, the low quality of the data from the systematic review does not allow for performing a meta-analysis.

Publication 2

The presented studies provide new information on the course of acute cholecystitis in diabetic patients. The study shows that patients with diabetes have a significantly more eventful course of acute cholecystitis than patients without diabetes.

The study demonstrates that in patients with diabetes, despite the lack of statistically significant differences in the values of laboratory test results and the severity of symptoms, the disease is more locally advanced.

Publication 3

In this study we show that emergency cholecystectomy is associated with significant increase in costs in diabetic patients when compared to planned intervention. While there are no differences in the costs of elective hospitalizations, there is a statistically significant difference in the costs of emergency surgery between diabetic and non-diabetic patients.

Wstęp

Według najnowszych danych Światowej Organizacji Zdrowia szacunkowa liczba osób cierpiących na cukrzycę na całym świecie wynosi 422 miliony¹. Zapadalność na cukrzycę gwałtownie rośnie – przewiduje się, że do 2030 r. liczba chorych na cukrzycę zostanie podwojona². Rosnąca zapadalność na cukrzycę wynika z postępującej urbanizacji, zmian stylu życia, mniej wymagającej pracy fizycznej, coraz bardziej siedzącego trybu życia i spożywania wysokoenergetycznej żywności o niskiej wartości odżywczej. Rocznie na świecie odnotowuje się 104 miliony przypadków patologii dotyczących pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych.

Cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego^{3,4}. W grupie pacjentów obciążonych cukrzycą częściej występują powikłania, takie jak zgorzelinowe zapalenie pęcherzyka żółciowego i perforacja pęcherzyka żółciowego⁵⁻⁷. Dlatego też powyższe schorzenie stanowi istotny problemem w populacji pacjentów obciążonych cukrzycą⁸. Mimo to, w ciągu ostatnich 30 lat opublikowano niewiele badań na ten temat. Ponadto, neuropatia cukrzycowa może być czynnikiem opóźniającym i utrudniającym rozpoznanie objawów ostrego brzucha u chorych na cukrzycę⁹. Jest to związane m.in. z nietypowym obrazem klinicznym obserwowanym u chorych na cukrzycę. To opóźnia interwencję chirurgiczną, co z kolei może prowadzić do zwiększonej częstości powikłań. Nie ma badań wykazujących większe miejscowe zaawansowanie ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów z cukrzycą.

Cukrzyca ze względu na swoje powikłania powoduje ogromne koszty w publicznych systemach opieki zdrowotnej na całym świecie^{10,11}. Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego u pacjentów z cukrzycą jest często powikłane zgorzelinowym zapaleniem pęcherzyka żółciowego, zapaleniem otrzewnej, perforacją pęcherzyka żółciowego, zaburzeniami gojenia się ran pooperacyjnych, zwiększonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i niewydolnością nerek¹²⁻¹⁹. W związku z bardziej powikłanym przebiegiem hospitalizacji w grupie pacjentów obciążonych cukrzycą, szacuje się, że koszty hospitalizacji w tej grupie pacjentów są wyższe w porównaniu z chorymi bez cukrzycy. Literatura na ten temat jest ograniczona.

Celem pracy było porównanie przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą oraz pacjentów bez cukrzycy.

Niniejszy przewód doktorski, składający się z dwóch prac oryginalnych oraz pracy będącej systematycznym przeglądem literatury, analizuje temat przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą.

Wstęp do rozprawy doktorskiej stanowi publikacja będąca systematycznym przeglądem literatury dotyczącej przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą pt. - „Acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus-systematic review” (**publikacja 1**). Główną część rozprawy doktorskiej stanowi praca oryginalna pt. - „Clinical presentation and outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis in patients with diabetes- A matched pair analysis. A pilot study.” (**publikacja 2**) Retrospektywne badanie z dopasowaną pod względem wieku i płci grupą kontrolną pozwoliło wyciągnąć nowe wnioski na temat odmienności przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów chorych na cukrzycę. Trzecia praca oryginalna przewodu, zatytułowana „Cost of elective vs emergency cholecystectomy in diabetic patients” (**publikacja 3**), analizuje koszty hospitalizacji pacjentów obciążonych cukrzycą w porównaniu do pacjentów zdrowych.

Cele prac

Publikacja 1

Acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus-systematic review.
Celem pracy był systematyczny przegląd dostępnych danych naukowych dotyczących przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów chorych na cukrzycę.

Publikacja 2

Clinical presentation and outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis in patients with diabetes- A matched pair analysis. A pilot study.
Główny cel badania stanowiło porównanie przebiegu klinicznego ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u chorych na cukrzycę oraz u osób bez cukrzycy. Celem drugorzędym było porównanie wyników hospitalizacji oraz odsetka powikłań w wymienionych grupach.

Publikacja 3

Costs of elective vs emergency cholecystectomy in diabetic patients
Celem badania było retrospektywne porównanie kosztów hospitalizacji związanej z wykonaniem cholecystektomii w trybie planowym oraz w trybie doraźnym u pacjentów chorych na cukrzycę oraz u pacjentów nieobciążonych cukrzycą.

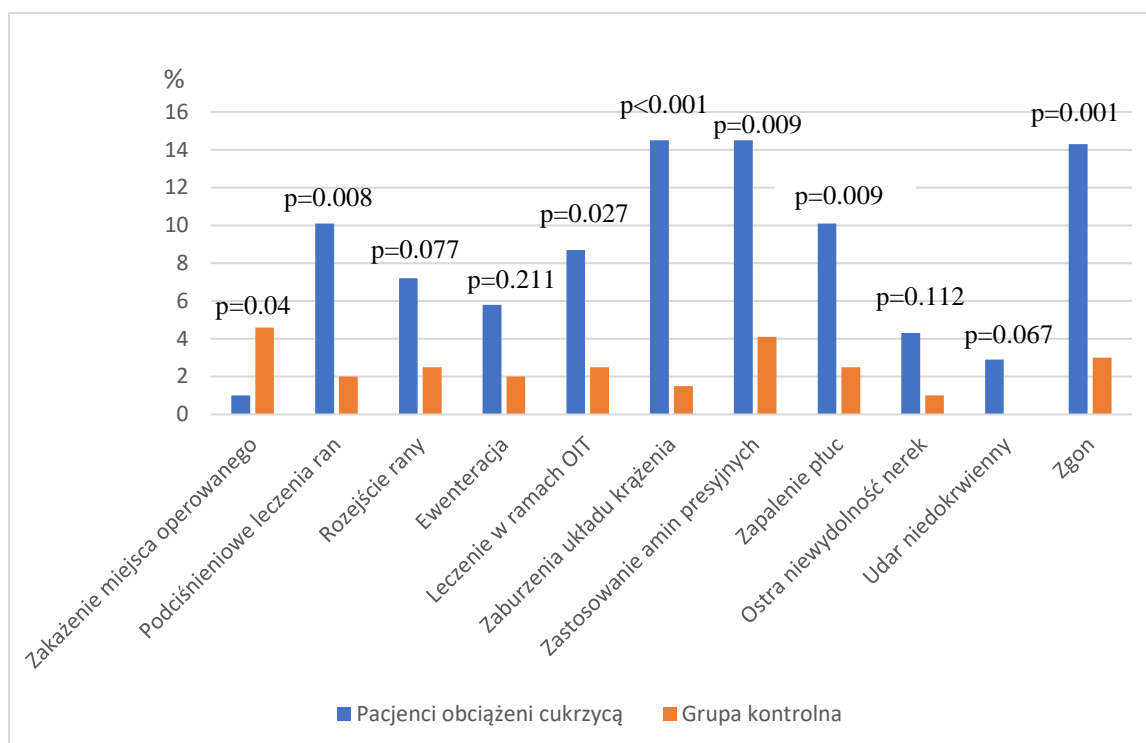
Wyniki

Publikacja 1

Na podstawie analizowanej literatury oceniono, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia pęcherzyka żółciowego. Częstość występowania powikłań śródoperacyjnych i pooperacyjnych jest istotnie wyższa u chorych na cukrzycę. Pacjenci z cukrzycą, którzy z powodu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego przeszli cholecystektomię w trybie doraźnym są narażeni na większe ryzyko powikłań infekcyjnych. W tej grupie pacjentów częściej obserwuje się zaburzenia ze strony układu oddechowego, układu krążenia, niewydolność nerek oraz większe ryzyko zgonu. Cukrzyca jest również czynnikiem ryzyka konwersji z cholecystektomii laparoskopowej do metody klasycznej.

Publikacja 2

Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w zakresie obserwowanych objawów przy przyjęciu do szpitala pomiędzy pacjentami obciążonymi cukrzycą oraz bez cukrzycy. Jednocześnie, częstość występowania powikłań śródoperacyjnych oraz pooperacyjnych jest istotnie wyższa u chorych na cukrzycę. U pacjentów z grupy badanej częściej obserwowano zakażenie miejsca operowanego 11,6% vs 4,6% ($p=0,04$). Pacjenci obciążeni cukrzycą w okresie pooperacyjnym istotnie częściej wymagali leczenia w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii 8,7% vs 2,5% ($p=0,027$). W trakcie hospitalizacji u pacjentów obciążonych cukrzycą istotnie częściej odnotowywano incydenty sercowe 14,5% vs 1,5% ($p<0,001$) oraz zapalenie płuc 10,1% vs 2,5% ($p=0,009$). Śmiertelność chorych w grupie chorych na cukrzycę była istotnie wyższa 14,3% vs 3% ($p = 0,001$). Czas operacji był dłuższy w grupie chorych na cukrzycę mediana (min-max) 97.5 min (22–448 min) vs 85 min (25–260 min) w grupie pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,033$). Długość hospitalizacji była istotnie dłuższa w grupie badanej 6 dni (1–38) vs 4 dni (2–54) (mediana (min-max); ($p <0,001$). Nie stwierdzono istotnie wyższego współczynnika konwersji do metody klasycznej 15,7% vs 14,7% ($p=0,841$), ale istotnie częściej pacjentów obciążonych cukrzycą kwalifikowano pierwotnie do zabiegu metodą klasyczną 52,9% vs 38,6% ($p=0,038$). U pacjentów z cukrzycą, mimo mniej wyrażonych objawów, śródoperacyjnie stwierdzano bardziej miejscowo zaawansowaną chorobę 47,1% vs 12,7% ($p<0,001$).



Tab.1. Powikłania przebiegu pooperacyjnego w grupie pacjentów obciążonych cukrzycą w porównaniu do pacjentów bez cukrzycy

Publikacja 3

Całkowity koszt hospitalizacji celem wykonania planowej cholecystektomii wyniósł $739,31 \pm 423,07$ USD dla pacjentów z cukrzycą i $797,14 \pm 772,24$ USD dla pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,51$). Koszt cholecystektomii w trybie doraźnym wyniósł $3950,72 \pm 2856,83$ USD w przypadku chorych na cukrzycę i $2464,31 \pm 1718,21$ USD u pacjentów bez cukrzycy ($p = 0,04$). Różnica w całkowitych kosztach hospitalizacji między planową cholecystektomią, a zabiegiem w trybie doraźnym w obu badanych grupach (pacjenci z cukrzycą vs bez cukrzycy) była istotna statystycznie (odpowiednio $p < 0,01$ vs $p < 0,05$).

Koszt	Pacjenci obciążeni cukrzycą-tryb doraźny	Pacjenci bez cukrzycy-tryb doraźny	p	Pacjenci obciążeni cukrzycą-tryb planowy	Pacjenci bez cukrzycy-tryb planowy	p
<i>Całkowity koszt hospitalizacji</i>	$3950,72 \pm 2856,83$	$2464,31 \pm 1718,21$ USD	0,04	$739,31 \pm 423,07$ USD	$797,14 \pm 772,24$ USD	0,51

Tab.2. Całkowity koszt hospitalizacji w grupie operowanej w trybie doraźnym vs planowa cholecystektomia.

Wnioski

Publikacja 1

Pomimo ogromnej populacji pacjentów chorych na cukrzycę literatura na temat zapalenia pęcherzyka żółciowego w tej grupie chorych jest ograniczona. Aż 25% prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu powstało ponad 20 lat temu.

Analizowana literatura nie pozwala na sformułowanie wysokiej jakości wniosków i stworzenie wytycznych dotyczących postępowania z pacjentami obciążonymi cukrzycą z ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego. Jakość danych dostępnych do przeglądu systematycznego nie pozwala na przeprowadzenie metaanalizy.

Zdecydowana większość autorów jest zgodna, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Ponadto, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą cechuje się znacznie bardziej powikłanym przebiegiem. Obserwowana zwiększona śmiertelność w tej grupie chorych może być związana z częściej występującymi powikłaniami. Nie można jednak wykluczyć, że wynika ona z bardziej zaawansowanego wieku pacjentów obciążonych cukrzycą w porównaniu z grupą kontrolną.

W analizowanej literaturze znajdują się rekomendacje dotyczące rutynowego badania przesiewowego w kierunku kamicy pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą. Zindywidualizowane podejście i badanie przesiewowe w wybranych przypadkach, a także planowa cholecystektomia po odpowiednim przygotowaniu chorego mogą poprawić wyniki leczenia.

Publikacja 2

Unikalną w tej tematyce cechą pracy było stosowanie dopasowanej pod względem wieku i płci grupy kontrolnej. Pozwoliło to na ocenę wpływu cukrzycy na przebieg ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego jako niezależnej zmiennej.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłanego przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego. Stwierdzono, że przebieg kliniczny ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą różni się istotnie od przebiegu tej choroby u pacjentów bez cukrzycy.

U chorych z grupy badanej częściej obserwowano zakażenie miejsca operowanego i cechy nieprawidłowego procesu gojenia. Upośledzone

gojenie ran jest udokumentowaną i dobrze znaną z codziennej praktyki klinicznej konsekwencją nieprawidłowej kontroli glikemii u pacjentów obciążonych cukrzycą. Ponadto w tej grupie pacjentów istotnie częściej decydowano się na klasyczną metodę przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, co wiąże się z dużo większą raną operacyjną, a co za tym idzie większym urazem, utrudnionym gojeniem i większym ryzykiem zakażenia miejsca operowanego w porównaniu do ran powstałych w wyniku zabiegu laparoskopowego.

Czas trwania zabiegu operacyjnego był dłuższy w grupie chorych obciążonych cukrzycą, co stanowi naturalną konsekwencje bardziej miejscowo zaawansowanego procesu zapalnego. Dłuższy czas zabiegu operacyjnego jest czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań i dłuższego czasu hospitalizacji.

W trakcie hospitalizacji u pacjentów obciążonych cukrzycą istotnie częściej odnotowywano incydenty sercowe oraz zapalenie płuc. Osoby obciążone cukrzycą w okresie pooperacyjnym istotnie częściej wymagały leczenia w warunkach Oddziału Intensywnej Terapii, a śmiertelność pacjentów w tej grupie chorych była istotnie wyższa.

W badaniu nie wykazano istotnie większej ilości konwersji z metody laparoskopowej do metody klasycznej u pacjentów obciążonych cukrzycą. Stoi to w opozycji do wniosków uzyskanych z przeglądu systematycznego, gdzie większość autorów wskazywała cukrzycę jako czynnik ryzyka konwersji. Jednocześnie wykazano, że pacjenci obciążeni cukrzycą istotnie częściej byli kwalifikowani do operacji metodą klasyczną.

Badanie wykazało, że u pacjentów obciążonych cukrzycą, pomimo braku istotnych statystycznie różnic w wartościach wyników badań laboratoryjnych i nasilenia objawów podmiotowych w momencie przyjęcia, stwierdza się zarówno śródoperacyjnie, jak i w badaniach obrazowych, większe miejscowe zaawansowanie choroby. Prawdopodobnie jest to związane z neuropatią cukrzycową i ze zmniejszonym odczuwaniem bólu przez pacjentów obciążonych cukrzycą. Można podejrzewać, że bardziej zaawansowana miejscowo choroba u pacjentów obciążonych cukrzycą w porównaniu do grupy kontrolnej w momencie zgłoszenia się pacjenta do lekarza jest jednym z czynników wpływających na dalszy przebieg choroby i ostateczny wynik leczenia. Stanowi to istotny klinicznie wniosek i wymaga dalszych badań w zakresie ostrych schorzeń w obrębie jamy brzusznej w tej grupie chorych.

Publikacja 3

W badaniu wykazano, że u chorych na cukrzycę cholecystektomia wykonana w trybie doraźnym wiąże się ze znacznym wzrostem kosztów w porównaniu interwencją w trybie planowym. Zwiększone koszty hospitalizacji w trybie doraźnym wynikają ze zwiększonej częstości występowania powikłań, dłuższego okresu hospitalizacji oraz kosztów diagnostyki obrazowej.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w kosztach zabiegu planowego pomiędzy pacjentami z grupy badanej i kontrolnej. Świadczy to pośrednio o porównywalnym przebiegu hospitalizacji pod względem ilości odnotowanych powikłań i długości pobytu. Jest to kolejny wniosek przemawiający za potencjalną korzyścią, którą można uzyskać z wczesnej kwalifikacji pacjentów obciążonych cukrzycą i kamicą pęcherzyka żółciowego do planowej cholecystektomii.

Pomimo, że nie ma różnic w kosztach hospitalizacji w trybie planowym pomiędzy pacjentami z grupy badanej i kontrolnej, istnieje statystycznie istotna różnica w kosztach operacji w trybie doraźnym między pacjentami obciążonymi cukrzycą i bez cukrzycy. Jest to związane ze zwiększoną częstością występowania powikłań oraz dłuższą hospitalizacją w grupie pacjentów obciążonych cukrzycą. Powyższa obserwacja jest finansowym odzwierciedleniem danych uzyskanych w publikacji 2.

Podsumowanie

Zaprezentowane prace dostarczają nowych informacji dotyczących przebiegu ostrego zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów obciążonych cukrzycą.

Informacje dostarczone przez powyższe badanie pozwalają wyciągnąć wnioski, że pacjentów obciążonych cukrzycą powinno się wcześniej kwalifikować do zabiegu w trybie ostrodyżurowym, ale też należy być przygotowanym na bardziej powikłany przebieg pooperacyjny, a tym samym znacznie wyższe ryzyko związane z zabiegiem niż w przypadku pacjentów nieobciążonych cukrzycą.

Zindywidualizowane podejście i zwracanie szczególnej uwagi na zgłaszane przez pacjentów z cukrzycą objawy, a także planowa cholecystektomia po odpowiednim zakwalifikowaniu i przygotowaniu chorego, mogą poprawić wyniki leczenia w tej grupie chorych.

Lista publikacji i dane bibliometryczne

Publikacja 1

Acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus – systematic review

Eur J Transl Clin Med. 2020;2(2):71-79

doi:10.31373/ejtc/115402

Monika Łączka (autor korespondencyjny), Piotr Spychalski, Małgorzata Dobrzycka, Olga Rostkowska, Jarosław Kobiela

Bibliometria: MNIŚW: 5.000

Publikacja 2

Clinical presentation and outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis in patients with diabetes - A matched pair analysis. A pilot study.

Adv Med Sci. 2020;65(2):409-414

doi:10.1016/J.ADVMS.2020.08.001

PMID: 32823170

Monika Łączka (autor korespondencyjny), Paweł Obłój, Piotr Spychalski, Dariusz Łaski, Olga Rostkowska, Paulina Wieszczy, Jarosław Kobiela

Bibliometria: Impact Factor 2,57 MNIŚW: 70.000

Publikacja 3

Costs of elective vs emergency cholecystectomy in diabetic patients.

Eur J Transl Clin Med. 2020;3(2):37-43

doi:10.31373/ejtc/128963

Monika Łączka (autor korespondencyjny), Piotr Spychalski, Paweł Obłój, Dariusz Łaski, Olga Rostkowska, Paulina Wieszczy, Jarosław Kobiela

Bibliometria: MNIŚW: 5.000

Literatura

1. World Health Organization. (2016). Global report on diabetes. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
2. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Ninth Edition 2019. 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Cho JY, Han H-S, Yoon Y-S, Ahn KS. Risk Factors for Acute Cholecystitis and a Complicated Clinical Course in Patients With Symptomatic Cholelithiasis. *Arch Surg.* 2010 Apr;145(4):329. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2010.35>.
4. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D, et al. Effect of diabetes on outcomes in patients undergoing emergent cholecystectomy for acute cholecystitis. *World J Surg.* 2013 Oct;37(10):2257–64. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2086-6>.
5. Bourikian S, Anand RJ, Aboutanos M, Wolfe LG, Ferrada P. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients. *Am J Surg.* 2015 Oct;210(4):730–3. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.05.003>.
6. Shpitz B, Sigal A, Kaufman Z, Dinbar A. Acute cholecystitis in diabetic patients. *Am Surg.* 1995 Nov;61(11):964–7.
7. Landau O, Deutsch AA, Kott I, Rivlin E, Reiss R. The risk of cholecystectomy for acute cholecystitis in diabetic patients. *Hepatogastroenterology.* 1992 Oct;39(5):437–8.
8. Terho PM, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a retrospective study assessing risk factors for conversion and complications. *World J Emerg Surg.* 2016 Dec;11(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0111-4>.
9. Doran H, Pătrașcu T, Păcescu E, Marin I, Radu C. [Acute abdomen and diabetic patients--difficulties of diagnosis and therapeutical decision]. *Chirurgia (Bucur).* 96(1):81–4.
10. Lee CMY, Goode B, Nørtoft E, Shaw JE, Magliano DJ, Colagiuri S. The cost of diabetes and obesity in Australia. *J Med Econ.* 2018 Oct; 21(10):1001-1005.
11. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS. The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ.* 2016 Mar;17(2):139-47. doi: 10.1007/s10198-014-0660-y.
12. Gomes C, Soares C, Di Saverio S, Sartelli M, Graciele de Souza Silva P, Silva Orlandi A, Lacerda Heringer T, Couto Gomes F, Catena F. Gangrenous cholecystitis in male patients: A study of prevalence and predictive risk factors. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019 Feb; 23(1): 34–40. doi: 10.14701/ahbps.2019.23.1.3413.

13. Bourikian S, Anand RJ, Aboutanos M, Wolfe LG, Ferrada P. Risk factors for acute gangrenous cholecystitis in emergency general surgery patients. *Am J Surg.* 2015 Oct;210(4):730-3. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.003.
14. Andercou O, Olteanu G, Mihaileanu F, Stancu B, Dorin M. Risk factors for acute cholecystitis and for intraoperative complications. *Ann Ital Chir.* 2017;88:318-325.
15. Hickman MS, Schwesinger WH, Page CP. Acute Cholecystitis in the Diabetic: A Case-Control Study of Outcome. *Archives of Surgery.* 1988 Apr;123(4):409-411.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.1988.01400280015001>.
16. Chuang SC, Lee KT, Chang WT, Wang SN, Kuo KK, Chen JS, Sheen PC. Risk factors for wound infection after cholecystectomy. *J Formos Med Assoc.* 2004 Aug;103(8):607-12.
17. Karamanos E, Sivrikoz E, Beale E, Chan L, Inaba K, Demetriades D. Effect of Diabetes on Outcomes in Patients Undergoing Emergent Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *World J Surg.* 2013 Oct;37(10):2257-64. doi: 10.1007/s00268-013-2086-6.
18. Michalia M, Kompoti M, Paridou A, Giannopoulou P, Trika-Graphakos E, Clouva-Molyvdas P. Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections. *Intensive Care Med.* 2009 Mar;35(3):448-54. doi: 10.1007/s00134-008-1288-0.
19. Stanasic V, Milicevic M, Kocev N, Stojanovic M, Vlaovic D, Babic I, Vucetic N. Prediction of difficulties in laparoscopic cholecystectomy on the base of routinely available parameters in a smaller regional hospital. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(8):1204-11.