



KLINIKA GASTROENTEROLOGII I CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
15 – 276 Białystok, ul. M. Skłodowskiej – Curie 24 A
tel. 85 7468234 fax. 85 7468506
e-mail: jaroslaw.daniluk@umb.edu.pl

Białystok, 20.10.2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
lek. Anny Bryczkowskiej

pt. „Częstość występowania stanów przedcukrzycowych u osób z zakażeniem *Helicobacter pylori*, doświadczenia pochodzące z jednego ośrodka”

Promotor: dr hab. n. med. Leszek Gromadziński, prof. UWM
Promotor pomocniczy: dr n. med. Tomasz Arłukowicz

Rada Naukowa Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Wprowadzenie do recenzji

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarz Anny Bryczkowskiej pt. “Częstość występowania stanów przedcukrzycowych u osób z zakażeniem *Helicobacter pylori*, doświadczenia pochodzące z jednego ośrodka” dotyczy istotnego zagadnienia klinicznego, jakim jest analiza współwystępowania dwóch niezmiernie częstych patologii u ludzi: stanów przedcukrzycowych oraz zakażenia *Helicobacter pylori*, jak również potencjalnego wpływu zaburzeń metabolizmu glukozy na częstość występowania stanu przednowotworowego żołądka jakim jest metaplazja jelitowa.

Cukrzyca jest najczęstszą chorobą metaboliczną na świecie. Dotyczy ponad 440 milionów osób i jest przyczyną około 4 miliony zgonów rocznie. Szacuje się, że w 2030 r. na cukrzycę będzie chorować 552 milionów ludzi. W 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych chorych na cukrzycę, czyli co jedenasty dorosły. Cukrzyca typu 2 stanowi około 90% wszystkich postaci tej choroby. Stany przedcukrzycowe, do których zaliczamy nieprawidłową tolerancję glukozy oraz nieprawidłową glikemię na czczo mogą prowadzić do rozwoju cukrzycy nawet u połowy pacjentów w ciągu 5 lat. Aby zapobiec rozwojowi powikłań układowych i narządowych istotne jest wczesne rozpoznanie stanów przedcukrzycowych. Powszechnie znany jest fakt, że cukrzyca prowadzi do zaburzenia czynności i niewydolności wielu narządów, szczególnie serca, naczyń krwionośnych, oczu, nerek i nerwów. Jednocześnie rzadziej zwraca się uwagę na wpływ przewlekłej hiperglikemii na dolegliwości ze strony jamy brzusznej. Spośród pacjentów zgłaszających się do ośrodków diabetologicznych, aż 75% zgłasza objawy ze strony przewodu pokarmowego. U części z tych pacjentów objawy mogą być spowodowane zakażeniem *H. pylori*. Obserwowane w cukrzycy zaburzenia humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej, upośledzenie motoryki przewodu pokarmowego oraz sekrecji kwasu solnego mogą predysponować do zakażenia tą bakterią.

Pomimo zmniejszającej się w ostatnim okresie częstości zakażenia *H. pylori*, infekcja tą bakterią nadal dotyczy około 44% ludzi na świecie i 66% osób w Polsce. U zdecydowanej większości

zakażonych osób nigdy nie wystąpią objawy infekcji, natomiast u części z nich mogą rozwinąć się powikłania pod postacią choroby wrzodowej, przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, raka żołądka, czy chłoniaka MALT. *H. pylori* jest karcynogenem I kategorii, będąc przyczyną około 900 tysięcy raków żołądka rocznie na świecie. Metaplasja jelitowa jest stanem przednowotworowym, a eradykacja zmniejsza ryzyko progresji tych zmian do raka. Niektóre badania sugerują potencjalną rolę bakterii w rozwoju zaburzeń poza przewodem pokarmowym, takich jak choroby sercowo-naczyniowe i zespół metaboliczny, a w szczególności cukrzyca. Chociaż dane literaturowe na ten temat są niejednoznaczne, to wyniki kilku przeglądów systematycznych i metaanaliz przeprowadzonych na wielotysięcznych populacjach wskazują, że infekcja *H. pylori* może być czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzyca, w szczególności cukrzyca typu 2. Potencjalnym mechanizmem odpowiedzialnym za to zjawisko może być indukowany infekcją przewlekły stan zapalny, który poprzez wydzielane cytokiny prozapalne oraz obecne w błonie bakteryjnej lipopolisacharydy upośledzają interakcję między substratem a receptorami insuliny prowadząc do insulinooporności. Ponadto, zapalenie żołądka wywołane przez *H. pylori* może wpływać na wydzielanie hormonów żołądkowych, takich jak leptyna, grelina, gastryna i somatostatyna, co zaburza wrażliwość na insulinę i homeostazę glukozy.

Aktualne dane literaturowe nie dostarczają informacji na temat częstości występowania stanów przedcukrzycowych u osób zakażonych *H. pylori* oraz ich wpływu na ryzyko rozwoju stanów przednowotworowych żołądka. W obliczu powyższych informacji rozprawa doktorska lekarz Anny Bryczkowskiej dotyczy tematu jak najbardziej aktualnego nie tylko pod względem badania naukowego, ale również w wymiarze codziennej praktyki klinicznej.

Omówienie rozprawy

Przedstawiona do oceny dysertacja sporządzona jest w sposób poprawny, typowy dla rozpraw doktorskich. Praca liczy łącznie 72 strony, zawiera 13 tabel, 6 wykresów i 2 ryciny, ilustrujących i dopełniających omawiane tematy oraz uzyskane wyniki.

Problem badawczy został przedstawiony na 33 stronach podzielonych na 2 podrozdziały. W pierwszym z nich zatytułowanym „*Helicobacter pylori*” Doktorantka w sposób przystępny przedstawiła dane epidemiologiczne dotyczące częstości infekcji w różnych regionach geograficznych, mechanizmy umożliwiające kolonizację mikroorganizmu w żołądku, czynniki wirulencji oraz konsekwencje zakażenia. W dalszej części rozdziału Doktorantka przedstawia metody diagnostyki oraz zasady leczenia zakażenia *H. pylori*. Na wyróżnienie zasługuje opracowanie tabel i rycin przedstawiających schematy eradykacyjne oraz kolejność ich zastosowania przy niepowodzeniach leczenia. W oparciu o liczne dane literaturowe omówiono również potencjalne powikłania zakażenia bakterią, ze szczególnym uwzględnieniem stanów przednowotworowych i raka żołądka. Należy jednak podkreślić, że w większości przypadków nie udowodniono jednoznacznie związku przyczynowo skutkowego pomiędzy infekcją *H. pylori* a występowaniem określonych chorób pozazołaskowych. W kolejnym podrozdziale Doktorantka przedstawia problematykę stanów przedcukrzycowych i cukrzyca, z uwzględnieniem danych epidemiologicznych, kryteriów rozpoznania w oparciu o wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego i organizacji międzynarodowych oraz omawia możliwe powikłania choroby. Na szczególne wyróżnienie zasługuje podkreślany przez lekarz Annę Bryczkowską fakt istotnych korzyści z wczesnej interwencji dietetycznej i farmakologicznej w stanach przedcukrzycowych pod względem zmniejszenia ryzyka powikłań oraz rozwoju cukrzyca.

Uwagi do części „Wstęp”

1. Powtarzamy wielokrotnie w rozprawie nieprawidłowy termin „helicobakterioza” jest określeniem potocznym i nie występuje w opracowaniach naukowych i wytycznych.
2. Wśród wymienionych metod diagnostycznych zakażenia brakuje oceny histologicznej, która dodatkowo pozwala na stwierdzenie ewentualnej obecności metaplastji jelitowej.
3. Nie zgadzam się z opinią Doktorantki, że cytuję: „Eradykacja vs IPP wpływa pozytywnie w leczeniu owrzodzeń dwunastniczych, ale nie ma istotnej różnicy w leczeniu wrzodów żołądka.”

Celem projektu badawczego, którego efektem jest rozprawa doktorska, było określenie współwystępowania zakażenia *H. pylori* i stanów przedcukrzycowych oraz potencjalnego wpływu koincydencji tych dwóch schorzeń na rozwój metaplastji jelitowej żołądka. W mojej opinii cel pracy powinien być określony bardziej precyzyjnie, aby nie było wątpliwości co jest tematem badania. Ponadto, aby usystematyzować układ rozprawy, należy umieścić „Materiał i metody” oraz „Wyniki” jako oddzielne rozdziały, a nie podrozdziały celu pracy. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Warmińsko- Mazurskiego w Olsztynie.

Do badania włączono 100 pacjentów, u których wykonano wszystkie zakładane w protokole badania laboratoryjne, test obciążenia glukozą oraz gastroskopię z biopsją. Diagnostykę *H. pylori* wykonano za pomocą testu ureazowego oraz badania patomorfologicznego. Badanych podzielono na dwie grupy: osoby ze stanami przedcukrzycowymi (preDM, n=39) i bez stanów przedcukrzycowych (nie-preDM, n=61). Uzyskane wyniki Doktorantka przedstawiła w sposób usystematyzowany, analizując dokładnie oceniane parametry i powiązania między nimi, zgodnie z założonymi celami pracy. Większość badanych parametrów poddano szczegółowej analizie statystycznej. Wyniki przygotowano w formie licznych wykresów i tabel z ich opisowym omówieniem. Zakażenie *H. pylori* stwierdzono u 44% analizowanych pacjentów. Bardzo interesującym wynikiem jest brak różnicy w częstości zakażenia pomiędzy osobami preDM i nie-preDM. U chorych ze stanem przedcukrzycowym częstość infekcji wyniosła 39%, a grupie nie-preDM 47,5%. Jednocześnie chorzy z preDM istotnie częściej stosowali inhibitory pompy protonowej, co jak słusznie zauważyła Doktorantka mogło wpłynąć na zwiększony odsetek wyników fałszywie ujemnych. U osób ze stanami przedcukrzycowymi stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, wartości średniego ciśnienia skurczowego oraz trend w kierunku istotności statystycznej w pomiarach stężenia LDL. Osoby z grupy preDM miały znamienne częściej metaplastję jelitową w żołądku niż osoby z grupy nie-preDM (39% vs 6,6%). Częstość metaplastji jelitowej u chorych ze stanami przedcukrzycowymi zakażonych jednocześnie *H. pylori* wyniosła aż 47%.

Do najważniejszych osiągnięć poczynionych w badaniu zaliczam:

1. Wykazanie częstości zakażenia *H. pylori* w badanej populacji. Odsetek osób zakażonych był niższy w porównaniu do polskich badań epidemiologicznych, ale odpowiada danym z literatury światowej, co może świadczyć o zmniejszaniu się częstości infekcji w populacji polskiej.
2. Stwierdzenie braku różnicy w częstości zakażenia pomiędzy osobami z i bez stanów przedcukrzycowych.
3. W mojej opinii najbardziej wartościowym wynikiem badania jest wykazanie częstszego występowania metaplastji jelitowej żołądka u chorych ze stanami przedcukrzycowymi, szczególnie przy współistniejącej infekcji *H. pylori*.

Uwagi do części „Metody i Wyniki”

1. Nie podano wskazań do wykonania gastrokopii oraz informacji o ewentualnie przebytej uprzednio eradykacji. Powyższe dane mogą mieć wpływ na interpretację wyników.
2. Nie dokonano analizy wieloczynnikowej częstości występowania metaplastji jelitowej w odniesieniu do innych parametrów takich jak dane demograficzne, przyjmowane leki, badania

laboratoryjne.

3. Drobna uwaga dotycząca nieprawidłowej numeracji tabeli na stronie 46.

Przedstawione uwagi nie wpływają na wartość uzyskanych danych. Opracowane wyniki wskazują na umiejętności Doktorantki odnośnie prawidłowego przeprowadzenia samodzielnego zadania badawczego i właściwego zrealizowania tego projektu.

W dyskusji Doktorantka nie tylko podsumowuje uzyskane przez siebie wyniki, ale dokonuje też ich interpretacji i porównania do nielicznych danych literaturowych w tym temacie. Wielowątkowa tematyka dyskusji świadczy o ogromnej wiedzy Autorki i jej właściwym wykorzystaniu. Doktorantka krytycznie ocenia ograniczenia własnego badania, merytorycznie odnosi się do możliwych przyczyn stwierdzonej niższej częstości zakażenia *H. pylori* u osób ze stanami przedcukrzycowymi w porównaniu do danych literaturowych. Dyskusja zawiera ponadto wnikliwą ocenę potencjalnego związku pomiędzy zakażeniem *H. pylori* a stanami przedcukrzycowymi i cukrzycą. Kolejnym wartościowym elementem dyskusji jest analiza stwierdzonych w badaniu zaburzeń gospodarki lipidowej, podwyższonego wskaźnika BMI u chorych ze stanami przedcukrzycowymi i ich potencjalnego wpływu na rozwój metaplastji jelitowej. Ze względu na wysoki odsetek chorych preDM z metaplastją jelitową Doktorantka rozważa zasadność wykonywania przesiewowej gastroskopii u osób ze stanami przedcukrzycowymi i cukrzycą. W mojej opinii niewielka liczba chorych włączonych do badania nie pozwala na ustalenie jednoznacznych zaleceń dotyczących diagnostyki i nadzoru chorych z preDM i zakażeniem *H. pylori*. Przyczyną mniejszej liczebności pacjentów, był prawdopodobnie fakt przeprowadzenia badania w trudnym okresie pandemii COVID-19. Być może Doktorantka zechce kontynuować badania w tym temacie. Drobna uwaga w dyskusji dotyczy Tabel 12 i 13, które należy umieścić w rozdziale wyniki.

Zwieńczeniem pracy są wnioski, które stanowią podsumowanie najważniejszych wyników wraz z ich interpretacją. Co istotne, zawarte wnioski odpowiadają na postawione cele badawcze. Wybór literatury cytowanej w rozprawie jest bardzo dobry i świadczy o doskonałej znajomości piśmiennictwa w wybranym przez Autorkę temacie, jak również o jego trafnym wykorzystaniu.

Podsumowując, z uwagi na przedstawione powyżej zalety, niezwykle aktualną tematykę oraz potencjalne implikacje kliniczne, przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lekarz Anny Bryczkowskiej oceniam bardzo wysoko. Dysertacja jest niewątpliwym przykładem oryginalnego opracowania problemu klinicznego, świadczącego o wysokiej wiedzy naukowej Doktorantki.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego i spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm). W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie **wniosek o dopuszczenie lekarz Anny Bryczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Daniluk