



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Michał Kukła
Klinika Chorób Wewnętrznych i Gerontologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Zakład Endoskopii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Kraków 29.11.2024

Recenzja

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

Infekcja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 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 rozwijać się powikłania pod postacią choroby wrzodowej, przewlekłego zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka, raka żołądka, czy chłoniaka typu MALT. *Helicobacter pylori* jest karcynogenem I kategorii, będąc przyczyną około 900 tysięcy raków żołądka rocznie na świecie.

W ostatnich latach opublikowano prace wskazujące na związek pomiędzy zakażeniem *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a innymi chorobami, w tym zaburzeniami metabolicznymi i uszkodzeniem wątroby. Choć 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 cukrzycy, w szczególności cukrzycy typu 2. Wydaje się, że *H. pylori* będąc czynnikiem sprawczym przewlekłego procesu zapalenia śluzówki żołądka również przez mechanizmy immunologiczne prowadzi do nasilenia procesu zapalnego w innych narządów, a także oddziałuje na toczące się procesy immunologiczne i metaboliczne. Porównując profile stężeń mediatorów zapalnych wykazano, że u pacjentów z infekcją *H. pylori* występują istotnie wyższe stężenia niektórych z nich w porównaniu do osób bez zakażenia. Dodatkowo wyniki badań wskazują na częstsze występowanie zakażenia *H. pylori* u chorych z marskością wątroby, w porównaniu do pacjentów bez marskości, szczególnie o etiologii wirusowej i autoimmunizacyjnej. Niektóre badania wykazały także wpływ tej infekcji na ryzyko powikłań marskości wątroby.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Wyniki badań są jednak bardzo zróżnicowane i niejednorodne. Wciąż pozostaje wiele wątpliwości, co do wzajemnych związków i możliwego wpływu *H. pylori* na przebieg choroby i rokowanie u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi.

Powikłaniem przewlekłego zapalenia żołądka wywołanego przez *H. pylori* jest zanik błony śluzowej żołądka i zastępowanie jej przez nabłonek jelitowy, czyli metaplazja jelitowa. Występowanie tej zmiany zwiększa ryzyko rozwoju gruczolaka żołądka. Eradykacja *H. pylori* zmniejsza ryzyko progresji tych zmian do raka.

Cukrzyca, nie licząc otyłości, jest najczęstszą chorobą metaboliczną na świecie. Dotyczy około 440 milionów osób. Szacuje się, że w 2030 r. na cukrzycę będzie chorować ponad 550 milionów ludzi. W 2018 r. w Polsce było prawie 3 miliony osób chorych na cukrzycę. 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. Wyniki badań wskazują jednoznacznie, że cukrzyca typu 2 jest czynnikiem ryzyka wielu nowotworów, w tym gruczolaka przełyku i żołądka. U podstawy patofizjologicznej leży insulinooporność i hiperinsulinemia wraz z obecną hiperglikemią, a także zaburzenia humoralnej i komórkowej odpowiedzi immunologicznej.

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 przedstawionej mi do recenzji rozprawie doktorantka podejmuje się próby oceny tych zależności, a uzyskane wyniki stanowią istotne uzupełnienie wiedzy dotyczącej patomechanizmu rozwoju cukrzycy i raka żołądka, a jednocześnie mają duże znaczenie w wymiarze codziennej praktyki klinicznej.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy 72 strony i ma formę niepublikowanego opracowania komputerowego - monografii w twardej oprawie. W monografii można wyróżnić 7 podstawowych rozdziałów z podrozdziałami, poprzedzonych przez streszczenia w języku polskim i angielskim i spis skrótów. Monografia zawiera 13 tabel oraz 2 ryciny i 6 wykresów. Piśmiennictwo zostało uszeregowane alfabetycznie, na podstawie nazwiska pierwszego autora.

We „*Wstępie*”, który stanowi **Rozdział 1** monografii, Autorka wprowadza czytelnika w problematykę będącą przedmiotem dysertacji.

W **Rozdziale 2**, który obejmuje 33 strony i jest podzielony na dwa podrozdziały, autorka przedstawia problem badawczy. W pierwszym z nich zatytułowanym „*Helicobacter pylori*” Doktorantka w sposób szczegółowy przedstawiła dane epidemiologiczne dotyczące częstości infekcji w różnych regionach geograficznych, mechanizmy umożliwiające kolonizację mikroorganizmu w żołądku, czynniki wirulencji, przebieg kliniczny oraz konsekwencje zakażenia. W dalszej części rozdziału Doktorantka przedstawia metody diagnostyki oraz aktualne schematy terapeutyczne, stosowane w pierwszej i kolejnych etapach eradykacji. Omawia także związek pomiędzy infekcją a stanami przednowotworowymi i rakiem żołądka. Zwraca uwagę, że w większości przypadków nie udowodniono jednoznacznie związku przyczynowo skutkowego pomiędzy infekcją *H. pylori* a występowaniem określonych chorób pozażołądkowych. W drugim podrozdziale „*Zaburzenia metabolizmu węglowodanów*” Doktorantka przedstawia problematykę stanów przedcukrzycowych i cukrzycy, z uwzględnieniem danych epidemiologicznych, kryteriów rozpoznania stosowanych przez różne towarzystwa diabetologiczne. Zaraz potem omawia najczęstsze powikłania choroby, zwracając uwagę na konieczność wczesnego wykrycia choroby, co zmniejszenia ryzyka wystąpienia tych powikłań.

W **Rozdziale 3** Autorka przedstawia cel pracy. Celem pracy było określenie współwystępowania zakażenia *H. pylori* i stanów przedcukrzycowych oraz potencjalnego wpływu koincydencji tych dwóch schorzeń na rozwój metaplastji jelitowej żołądka.

W wersji zawartej w rozprawie cel przedstawia się następująco: „Celem pracy było ustalenie, jak często obydwie zaburzenia koegzystują oraz czy ich współwystępowanie ma związek z rozwojem metaplastji jelitowej żołądka. Analizowano parametry: biochemiczne, endoskopowe, kliniczne, które mogą mieć znaczenie w ocenie takich pacjentów”.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

Jednocześnie do Rozdziału 3 Autorka dodaje jako podrozdziały kolejno „*Material i metody*”, „*Analiza statystyczna*” oraz „*Wyniki*”.

Podrozdziały 3.1 oraz 3.2 „*Material i metody*” i „*Analiza statystyczna*” stanowy opis wykonanych badań diagnostycznych i procedur medycznych wykonanych u części pacjentów, spis kryteriów włączenia i wyłączenia oraz opis metod statystycznych zastosowanych w obliczaniu uzyskanych wyników.

W podrozdziale 3.3 „*Wyniki*” Autorka porównuje wyniki uzyskane w poszczególnych podgrupach pacjentów. Do badania włączono 100 pacjentów, u których wykonano wszystkie zakładane w protokole badania laboratoryjne, test obciążenia glukozą oraz gastroscopię z pobraniem materiału do badania histopatologicznego. 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). Wyniki zostały przedstawione w sposób usystematyzowany, analizując dokładnie oceniane parametry i powiązania między nimi, zgodnie z założeniami zawartymi w celu pracy. W celu lepszego zobrazowania uzyskanych wyników, Autorka przedstawiła je w postaci wykresów i tabel z ich opisowym omówieniem. Zakażenie *H. pylori* zdiagnozowano u 44% analizowanych pacjentów. Nie stwierdzono różnicy w częstości zakażenia pomiędzy osobami preDM i nie-preDM, stwierdzając zakażenie odpowiednio u 39% i 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 istotne statystycznie wyższe stężenie cholesterolu całkowitego, wartości średniego ciśnienia skurczowego. U pacjentów z grupy preDM istotnie częściej występowała metaplasja jelitowa w porównaniu do grupy nie-preDM (39% vs 6,6%). Częstość metaplasji jelitowej u chorych ze stanami przedcukrzycowymi zakażonych jednocześnie *H. pylori* wyniosła aż 47%.

Rozdział 4 to „*Dyskusja*”. W rozdziale tym podzielonym na 8 podrozdziałów Doktorantka podsumowuje oraz w sposób rzeczowy i krytyczny analizuje uzyskane wyniki, i zestawia je z wynikami uzyskanymi w innych pracach dotyczących analizowanego tematu, które, na co należy zwrócić uwagę, nie są zbyt liczne. Lektura tego rozdziału wskazuje na dobrą znajomość trudnego obszaru badań, które stanowią przedmiot rozprawy doktorskiej oraz przemyślany

PL 31-501 Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 36,
tel. +(48) 12 424 70 01, fax. +(48) 12 424 74 87
www.su.krakow.pl



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

sposób analizy tematu. W kolejnych podrozdziałach Autorka odnosi się do związku pomiędzy parametrami metabolicznymi, demograficznymi i stosowanymi lekami a występowaniem metaplastji jelitowej. W końcowej części rozdziału „Dyskusja” Doktorantka omawia problem eradykacji *H. pylori*. 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.

Rozdział 5 „Wnioski” zawiera podsumowanie badań.

Autorka zwraca uwagę, że:

1. Częstość występowania stanów przedcukrzycowych u osób zakażonych *H. pylori* nie jest wyższa niż u pozostałej badanej populacji
2. U osób ze stanami przedcukrzycowymi istotnie częściej występuje metaplastja jelitowa żołądka.
3. Ostatnia obserwacja skłania to do wniosku, że większy sens ma wykonywanie gastroskopii w tej grupie pacjentów, niż poszukiwanie jedynie infekcji *H. pylori* np. za pomocą testów nieinwazyjnych.

Rozdział 6 to „Materiały uzupełniające” obejmuje spis tabel, rycin i wykresów.

Rozdział 7 to „Bibliografia” zawiera poprawnie, tematycznie dobrane pozycje literaturowe, ułożone w porządku alfabetycznym. W rozdziale tym zawarty jest także wpis dotyczący finansowania i zgody Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badania.



**SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE**

Pomimo ciekawego i ambitnego celu badawczego, jaki Autor postawił sobie w rozprawie, i poprawności językowej pracy z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących dysertacji.

Uwagi redakcyjne

1. Autorka używa wielu skrótów bez ich wyjaśnienia w tekście w momencie ich pierwszego pojawienia się. Obecność zestawienia skrótów, nie zwalnia z tego obowiązku.
2. W tekście naprzemiennie Autorka używa „nazw” *Helicobacter pylori*, *H. pylori*, HP. Pełna nazwa powinna być użyta w momencie pierwszego pojawienia się w tekście lub na początku zdania. Nazwa HP nie powinna być używana. Wymaga to ujednolicenia.
3. Nie należy zaczynać zdań skrótami.
4. Cel pracy powinien być oddzielnym rozdziałem, podobnie jak metodyka i wyniki. Taki podział ułatwia czytanie i interpretację pracy.

Uwagi merytoryczne

1. Używany 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 metapłazji jelitowej. Nie podano informacji nt. przebytych eradykacji jak też możliwych antybiotykoterapii w przeszłości, co mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.
3. Autorka w części poświęconej eradykacji stwierdza, że leczenie infekcji H. nie ma wpływu na leczenie wrzodów dwunastnicy. Oryginalny fragment: „Eradykacja vs IPP wpływa pozytywnie w leczeniu owrzodzeń dwunastniczych, ale nie ma istotnej różnicy w leczeniu wrzodów żołądka.” Stwierdzenie to wymaga dodatkowego wyjaśnienia.
4. Brak hipotezy badawczej. Obecny jest jedynie cel badania.
5. Cel pracy jest przedstawiony w sposób nieprecyzyjny. Powinien być określony w sposób klarowny, aby nie było wątpliwości co jest tematem badania. Nie powinien zawierać zaimków, ale pełne nazwy parametrów, których dotyczy. Cel nie powinien zawierać opisu metod jakie użyto do analizy uzyskanych wyników.



SZPITAL UNIWERSYTECKI
W KRAKOWIE

6. Wnioski powinny ściśle odpowiadać celowi badania i ich ilość powinna być zgodna z ilością celów. Wnioski nie powinny zawierać ograniczeń badania i ponownej, krótkiej analizy wyników. Ograniczenia powinny zostać omówione w dyskusji.
7. Wydaje się, że omówienie eradykacji w rozdziale „Dyskusja” powinno być usunięte, ponieważ nie jest ona przedmiotem dysertacji, analizowane wyniki nie oceniają jej skuteczności czy tolerancji, i została ona omówiona już we wcześniejszych rozdziałach.

Reasumując uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarz Anny Bryczkowskiej pt. **„Częstość występowania stanów przedcukrzycowych u osób z zakażeniem *Helicobacter pylori*, doświadczenia pochodzące z jednego ośrodka”** porusza ważne aspekty dotyczące związku zakażenia *H. pylori* z zaburzeniami metabolicznymi. Bardzo istotnym wynikiem recenzowanego badania jest stwierdzenie częstszego występowania metaplastji jelitowej żołądka u chorych ze stanami przedcukrzycowymi, szczególnie przy współistniejącej infekcji *H. pylori*, co może mieć istotne implikacje kliniczne, szczególnie w aspekcie nadzoru endoskopowego w tej grupie pacjentów. Biorąc pod uwagę niezwykle aktualną tematykę oraz potencjalne implikacje kliniczne dysertacja stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w obszarze dotyczącym leczenia zakażeń bakteryjnych i ich powikłań u pacjentów z przewlekłymi chorobami metabolicznymi, a przedstawione uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autorka dysertacji wykazała się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, a także bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy.

Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż praca spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. 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 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1669 z późn.zm) zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie o **dopuszczenie lekarz Anny Bryczkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Michał Kukła