



**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, 15.07.2020 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej**  
**lek. Rolanda Kadaj-Lipki**

**pt. “Badanie przyczyn objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki”**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska**  
**Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit,**  
**Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie**

**Wprowadzenie do recenzji**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Rolanda Kadaj-Lipki pt. “Badanie przyczyn objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki” dotyczy ważnego zagadnienia łączącego dwie dziedziny chorób wewnętrznych – endokrynologii i gastroenterologii. Cukrzyca stanowi niezmiernie istotny problem nie tylko pod względem medycznym, ale również społecznym i ekonomicznym. Obecnie częstość jej występowania osiągnęła rozmiary epidemii zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się. Cukrzyca wpływa niekorzystnie na praktycznie każdy układ i narząd w organizmie, a ryzyko to rośnie wraz z czasem jej trwania i ciężkością choroby. Chociaż powikłania dotyczące przewodu pokarmowego w cukrzycy są powszechne, świadomość ich istnienia wśród lekarzy jest niestety niska. Wczesna identyfikacja i odpowiednie leczenie tych powikłań jest niezmiernie ważne dla poprawy zarówno opieki diabetologicznej, jak i jakości życia chorego.

Uważa się, że objawy ze strony przewodu pokarmowego dotyczą około 70% pacjentów z cukrzycą i są znacznie częstsze niż w populacji ogólnej. Dokładne dane nie są znane, ponieważ większość z nich oparta jest na raportowaniu objawów przez samych pacjentów. Brak jest wystarczającej liczby prac naukowych zajmujących się tym problemem w oparciu o standaryzowane kwestionariusze obejmujące nie tylko wszystkie istotne objawy, ale również odnoszące się do innych kwestii takich jak stosowane leki lub używki, obecność chorób współistniejących, czynniki demograficzne. Konsekwencją tego braku jest brak algorytmów diagnostyczno-terapeutycznych, które pozwoliłyby skutecznie rozpoznawać i leczyć objawy brzuszne u pacjentów z cukrzycą w zależności od przyczyny.

Niemal co drugi pacjent z cukrzycą ma cechy niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, zwykle w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. Ze względu na brak typowych objawów

klinicznych oraz niewystępowanie zmian morfologicznych w trzustce charakterystycznych dla przewlekłego zapalenia trzustki u tych pacjentów, zaproponowano nowe określenie – cukrzycowej pankreatopatii egzokrynnej (ang. *diabetic exocrine pancreatopathy*). Niezależnie od nazewnictwa, obecność tak dużej liczby diabetologicznych pacjentów z niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki jest niezmiernie istotnym problemem klinicznym, ponieważ sprzyja to zaburzeniom wchłaniania białek, tłuszczu, a także witamin.

Rozprawa doktorska lek. Rolanda Kadaj-Lipki dotyczy zatem 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 139 stron, zawiera 18 rycin i 29 tabel, ilustrujących i dopełniających omawiane tematy. Problem badawczy został przedstawiony na 67 stronach podzielonych na 3 rozdziały. We wstępie Autor w sposób pełny i przystępny przedstawił aspekty patofizjologii, rozpoznania, klasyfikacji oraz leczenia cukrzycy opierając swój wywód o najnowsze rekomendacje. W dalszej części Doktorant bardzo klarownie opisał skutki neuropatii cukrzycowej na występowanie objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz poruszył istotny problem częstego współistnienia SIBO w tej jednostce chorobowej. Dopełnieniem tego są zamieszczone przykładowe wyniki wodorowego testu oddechowego, które Autor wykonał celem diagnostyki SIBO, co świadczy o doskonałym przygotowaniu nie tylko merytorycznym ale również praktycznym Doktoranta. Autor podkreślił też istotny problem zwiększonego ryzyka wystąpienia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki w populacji chorych z cukrzycą, poważnych konsekwencji tego zjawiska, jak również metod jej diagnostyki.

Poniżej przedstawiam swoje uwagi do wstępu, które mają jedynie charakter porządkowy i nie wpływają na wartość opisanego we wstępie zagadnienia.

- Podrozdział 1.3 *Hemoglobina glikowana* połączyłbym z podrozdziałem 1.1 *Cukrzyca*, w którym opisano diagnostykę tego schorzenia. Pozwoli to spójną analizę omawianego zagadnienia.
- Rozdział 2. *Choroby trzustki w cukrzycy* jest nadmiernie rozbudowany i obejmuje zbyt dużo informacji dotyczących m.in. klasyfikacji, diagnostyki i leczenia wielu jednostek chorobowych, które nie są w dalszej części przedmiotem rozprawy. Za takim stwierdzeniem przemawia dodatkowo fakt, że wywiad chorób lub operacji trzustki był kryterium wyłączenia z badania. Należy ograniczyć tę część dysertacji do związku cukrzycy z określonymi chorobami trzustki.

Cele projektu badawczego, którego efektem jest rozprawa doktorska zostały ściśle przedstawione. Głównym celem badania jest pogłębienie wiedzy na temat częstości występowania objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą oraz zbadanie ich wybranych przyczyn ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki. Wśród celów szczegółowych Doktorant wymienił ocenę zależności pomiędzy obecnością tych objawów, a występowaniem SIBO, czasem trwania cukrzycy, przyjmowaniem leków przeciwcukrzycowych, pomiarem BMI. Przedstawione hipotezy badawcze oraz cele są trafne i zostały sformułowane poprawnie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę udzieloną przez Komisję Etyczną

Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie nr 43/2016.

Materiał do badań stanowiły dane dotyczące pacjentów leczonych w Poradni Diabetologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie. Kryteria włączenia i wyłączenia zostały przez Doktoranta zasadnie i trafnie określone. Badanie podzielono na dwa etapy – wypełnienie ankiety, a następnie przeprowadzenie określonych testów u pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania. Szczególnie należy podkreślić przygotowaną przez Doktoranta ankietę, stanowiącą załącznik do rozprawy, która zawiera łącznie 24 pytania dotyczące danych demograficznych pacjentów, cukrzycy (typ, czas trwania, leczenia), stosowanych używek, przebytych chorób trzustki, a także dolegliwości ze strony jamy brzusznej z uwzględnieniem częstości ich występowania. Wybór przeprowadzonych testów w drugim etapie (oznaczenie stężenia HbA1c, poziomu elastazy-1 w kale, stężenia lipazy w surowicy, wodorowego testu oddechowego, obliczenie wskaźnika BMI) oraz podział pacjentów na dwie kohorty w zależności od występowania objawów brzusznych jest jak najbardziej zasadny i pozwala na analizę zaplanowanych celów badawczych.

Z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na uwagę, którą można wykorzystać przy ewentualnej kontynuacji tego badania w przyszłości. W panelu badań warto jest rozważyć wykonanie USG jamy brzusznej. Pozwoliłoby to na wykluczenie kamicy żółciowej jako potencjalnej przyczyny dolegliwości, jak również ewentualnych nieprawidłowości w obrębie trzustki. Dodatkową wartością tego badania jest porównanie trzustki u pacjentów z cukrzycą, którzy mają cechy niewydolności zewnątrzwydzielniczej z chorymi bez tej patologii. Jak sam Autor stwierdził we wstępie zmiany morfologiczne tego narządu, choć niewielkie, występują u pacjentów z zewnątrzwydzielniczą pankreatopatią cukrzycową.

Uzyskane wyniki Doktorant przedstawił w sposób bardzo usystematyzowany i klarowny, analizując dokładnie wszystkie oceniane parametry i powiązania między nimi, zgodnie z założonymi celami pracy. Wszystkie badane parametry poddano szczegółowej analizie statystycznej. Wyniki przygotowano w formie licznych rycin (5-18) i tabel (4-29) z opisowym, wyczerpującym omówieniem. W pierwszych podrozdziałach (6.1-3) przedstawiono analizę grupy badanej, a także porównano, w oparciu o zaplanowane parametry, dwie kohorty – z oraz bez objawów brzusznych. Wykazano, że wśród 196 pacjentów, aż 50% z nich zgłaszało co najmniej jeden z objawów brzusznych. Do najczęstszych z nich należały odbijanie i gazy, wzdęcia, ból brzucha, poposiłkowe uczucie pełności w nadbrzuszu, biegunka i zgaga. Jednocześnie nie stwierdzono związku pomiędzy określonymi parametrami demograficznymi, BMI, typem i czasem trwania cukrzycy oraz nieprawidłowym stężeniem elastazy-1 i lipazy z występowaniem objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Wykazano natomiast istotnie częstsze występowanie SIBO w kohorcie pacjentów z objawami brzuszными co sugeruje związek tych objawów z rozrostem niefizjologicznej mikroflory bakteryjnej jelita grubego w jelicie cienkim u pacjentów z cukrzycą. W kolejnych podrozdziałach (6.4-5) dokonano analizy stopnia wyrównania i czasu trwania cukrzycy, stosowanych leków przeciwcukrzycowych oraz BMI w odniesieniu do badanych parametrów. Porównując wartość hemoglobiny glikowanej w obu kohortach wykazano, że niewyrównana cukrzyca występowała istotnie częściej u pacjentów bez objawów brzusznych. Stosowanie metforminy, najczęściej przyjmowanego leku w grupie badanej, istotnie korelowało z częstszym zgłaszaniem objawów brzusznych. Co więcej przyjmowanie metforminy wiązało się z istotnie częstszym występowaniem SIBO. Wykazano też, że wraz z czasem trwania cukrzycy następuje istotnie statystycznie pogorszenie stopnia jej wyrównania. W ostatnim podrozdziale (6.8)

dokonano analizy wieloczynnikowej badanych parametrów celem określenia wartości predykcyjnej modelu. Stwierdzono dokładność uzyskanego modelu na poziomie 80% oraz wykazano, że SIBO jest jedynym istotnym statystycznie współczynnikiem związanym z występowaniem objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Wartość predykcyjna modelu (AUROC) wyniosła 0,74 co sugeruje umiarkowaną wartość predykcyjną modelu. Podsumowując, wyniki zostały opracowane w sposób nie budzących żadnych wątpliwości co do umiejętności Doktoranta odnośnie prawidłowego przeprowadzenia samodzielnego zadania badawczego i właściwego zrealizowania tego projektu.

Dyskusja jest prowadzona prawidłowo i odwołuje się do adekwatnie dobranego piśmiennictwa. Na uwagę zasługuje dogłębne przeanalizowanie i rzeczowe uzasadnienie otrzymanych wyników. Autor merytorycznie przedstawia prawdopodobne patomechanizmy leżące u podstaw swoich obserwacji. Szczególnie interesująca jest ta część dysertacji, w której Doktorant interpretuje uzyskane wyniki dotyczące zwiększonej częstości występowania objawów brzusznych oraz SIBO u pacjentów stosujących metforminę, a także analizuje potencjalny wpływ tego leku na mikrobiotę jelitową. Wielowątkowa tematyka dyskusji świadczy o ogromnej wiedzy Autora i jej właściwym wykorzystaniu.

Zwieńczeniem pracy są 3 wnioski, które stanowią syntetyczne podsumowanie najważniejszych wyników wraz z ich interpretacją. Co istotne, zawarte wnioski w pełni odpowiadają na postawione cele badawcze. Niosą też ze sobą pewne implikacje kliniczne dotyczące postępowania u pacjentów z cukrzycą.

Wybór literatury cytowanej w rozprawie jest bardzo dobry i świadczy o doskonałej znajomości piśmiennictwa w wybranym przez Autora temacie, jak również o jego trafnym wykorzystaniu. Warty podkreślenia jest fakt, iż spośród 122 pozycji literaturowych cytowanych w dysertacji, zdecydowana większość została opublikowana w ostatniej dekadzie.

Nieliczne usterki stylistyczne i edycyjne nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

Podsumowując, przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lek. Rolanda Kadaj-Lipki oceniam bardzo pozytywnie. Zaplanowane i zrealizowane przez Doktoranta badanie dotyczy niezmiernie istotnego problemu klinicznego i rzuca nowe światło na temat częstości występowania oraz przyczyn dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w polskiej populacji pacjentów z cukrzycą. Co więcej wyniki tego badania mają wymiar praktyczny, sugerując wczesną diagnostykę w kierunku niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki i SIBO w tej grupie chorych. Takie działanie może oprócz złagodzenia zgłaszanych objawów, zapobiegać rozwojowi późnych powikłań.

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. Rolanda Kadaj-Lipki spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z 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 Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. Rolanda Kadaj-Lipki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

*Dr hab. n. med. Jarosław Daniluk*