



Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Prorektor ds. medycznych

Prof. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek
Collegium Medicum
Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach
Kierownik Kliniki Chirurgii
Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej WSzZ/UJK

Kielce, 11.08.2020 r

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Rolanda Kadaj-Lipki

„Badanie przyczyn objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki”

Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk medycznych „*Badanie przyczyn objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki*” zajmuje 139 ponumerowanych stron maszynopisu, który obejmuje spis treści, spis skrótów, właściwy tekst rozprawy z piśmiennictwem i streszczeniami w języku polskim i angielskim, spis piśmiennictwa (122 pozycje), spis rycin i tabel oraz aneks z załącznikami.

Wstęp zajmuje 37 stron maszynopisu. We wstępie Doktorant interesująco omówił etymologię określenia „pancreas”, przechodząc następnie do problematyki cukrzycy, klasyfikacji objawów, patogenezы oraz farmakoterapii przedstawiając najnowsze trendy w leczeniu cukrzycy: leki inkretynowe i inhibitory DPP-4. Nawiązując do tematyki rozprawy Doktorant omówił **powikłania gastroenterologiczne w cukrzycy** (neuropatia cukrzycowa i gastropareza, enteropatia cukrzycowa, SIBO). Interesujące analizy dotyczące neuropatii cukrzycowej i gastroparezy Autor oparł na dobrze cytowanych, właściwych pozycjach piśmiennictwa. Podkreślił, że szczegółowa i restrykcyjna kontrola glikemii jest skuteczną metodą profilaktyki antyneuropatycznej, jest również ważna podczas leczenia neuropatii u pacjentów z cukrzycą typu 1. Farmakoterapia **autonomicznej neuropatii cukrzycowej** opiera się na leczeniu objawowym. Istotną klinicznie postacią cukrzycowej neuropatii autonomicznej (DAN) jest gastropareza. Doktorant przestawił leczenie gastroparezy, które opiera się modyfikacji nawyków żywieniowych oraz farmakoterapii, opiece psychologa, a nawet leczeniu chirurgicznym. Endoskopowa iniekcja toksyny botulinowej powoduje paraliż odźwiernika co przynosi efekt szybszego opróżniania żołądka przez okres 3-6 miesięcy u kobiet z idiopatyczną gastroparezą. W kolejnych częściach **Wstępu** interesująco i poprawnie merytorycznie opisana została enteropatia cukrzycowa.

Diagnostyka enteropatii cukrzycowej powinna się rozpocząć od oceny endoskopowej górnego i dolnego odcinka przewodu pokarmowego, oznaczenia stężenia TSH oraz wykluczenia celiakii. Leczenie enteropatii cukrzycowej opiera się na farmakoterapii objawów – głównie biegunki i zaparc. W dalszych częściach **Wstępu** omówił zagadnienia ściśle związane z tematem doktoratu. Doktorant podkreślił, że stężenie HbA1c jest skutecznym retrospektywnym wskaźnikiem poziomu glikemii oraz prognostykiem powikłań długoterminowych związanych z cukrzycą. Doktorant podkreślając znaczenie SIBO stwierdził, że przerost bakteryjny w jelitach może powodować dolegliwości takie jak ból brzucha, poczucie nadmiernej ilości gazów w jamie brzusznej, wzdęcia, biegunki, zaparcia, nudności. W dłuższej perspektywie, nieleczone SIBO może objawiać się utratą masy ciała, niedoborami witamin (B12, A, D, E) oraz prowadzić do niedokrwistości, neuropatii obwodowej czy osteoporozy. Objawy brzuszne w przebiegu SIBO są bardzo mało specyficzne, co powoduje trudności w odróżnieniu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego od innych przyczyn powszechnie zgłaszanych objawów brzusznych, w tym powikłań gastroenterologicznych cukrzycy.

Nawiązując do tematyki rozprawy Doktorant scharakteryzował choroby trzustki w cukrzycy. Stwierdził na podstawie piśmiennictwa, że pacjenci z cukrzycą mają duże ryzyko wystąpienia chorób trzustki. Wśród nich najczęściej obserwowane są: upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki, ostre zapalenie trzustki, przewlekłe zapalenie trzustki, autoimmunologiczne zapalenie trzustki, rak trzustki i torbiele trzustki; opisał w skrócie ich patogenezę, rozpoznawanie, leczenie oraz rokowanie.

Częstość występowania każdej z powyższych chorób w cukrzycy jest inna, zależy od typu DM, czasu trwania choroby i innych dodatkowych czynników. Związek chorób trzustki z cukrzycą potwierdza, że należy monitorować parametry diagnostyczne chorób trzustki u pacjentów diabetologicznych. Warto zwrócić uwagę na następujące spostrzeżenia Autora rozprawy, w oparciu o podane piśmiennictwo: osoby z krótką historią cukrzycy typu 2 (mniej niż 4 lata) miały o ponad 50% większe ryzyko zachorowania na raka trzustki niż osoby z cukrzycą trwającą 5 -10 lat lub ponad 10 lat. W analizowanych przez Huxley i wsp. badaniach, nowo wykryta cukrzyca po 50. roku życia zwiększała ryzyko RT 6-8 krotnie w pierwszych 24 miesiącach, a rak trzustki był diagnozowany średnio po 10 miesiącach trwania cukrzycy. Potwierdza to hipotezę, że cukrzyca jest wczesnym objawem raka trzustki. Interesujące są również rozważania na temat morfologii i funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów z DM2. Objętość trzustki jest tylko nieznacznie obniżona u pacjentów z cukrzycą typu 2, w porównaniu z grupą kontrolną. W tej grupie pacjentów występuje też wyższy stopień zwłóknienia międzyziarnowego i atrofii zrazików w porównaniu z grupą kontrolną. Stopień utraty funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w cukrzycy jest umiarkowany i subkliniczny, proponuje, aby ten szczególny przypadek uznać za odrębny i nadać mu nową nazwę

cukrzycowej pankreatopatii egzokrynnej (lub zewnątrzwydzielnicza pankreatopatia cukrzycowa) ang. diabetic exocrine pancreatopathy.

Dobrze skonstruowany **Wstęp** rozprawy zapoznający czytelnika z problematyką objawów brzusznych w cukrzycy, z uwzględnieniem zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki oparty jest o dobrze dobrane współczesne piśmiennictwo, tworzy obraz dobrze przygotowanego badacza do podjęcia zadań projektowych związanych z rozprawą doktorską. Doktorant opierając się na powyższych rozważaniach traktowanych również jako przesłanka do podjęcia badań przedstawił następujący cel rozprawy doktorskiej.

Celem pracy doktorskiej była ocena występowania objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą oraz zbadanie ich wybranych przyczyn ze szczególnym uwzględnieniem: zaburzeń czynności egzokrynnej trzustki, występowania SIBO, czasu trwania cukrzycy, przyjmowanych leków przeciwcukrzycowych, BMI .

Doktorant uzasadnia podjęcie celu pracy następująco: przeprowadzone badanie jest ważne z punktu widzenia uzyskania danych dla populacji polskiej. Otrzymane wyniki będą pomocne w sformułowaniu wniosków dotyczących częstości występowania objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Poznanie ich przyczyn może pozwolić na zaproponowanie odpowiedniego schematu diagnostyczno-terapeutycznego w tej grupie pacjentów.

Rozdział 5. **Materiały i metody.** Badanie miało charakter prospektywny, kohortowy, bez randomizacji. Zostało przeprowadzone w latach 2016-2018 wśród pacjentów Poradni Diabetologicznej Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie. Kryteria włączenia i wyłączenia zostały prawidłowo sformułowane. **Protokół badania obejmował dwa etapy:** etap I – przeprowadzenie ankiety, etap II – wykonanie badań laboratoryjnych i wodorowego testu oddechowego. **Etap II badania** obejmował wykonanie poniższych badań: oznaczenie stężenia HbA1c, oznaczenie poziomu elastazy-1 w kale, stężenia lipazy, wykonanie wodorowego testu oddechowego, pomiar wzrostu i masy ciała - obliczenie wskaźnika BMI. Badaniem objęto 273 pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, spośród których 77 osób spełniło kryteria wyłączenia i nie zostało zakwalifikowanych do etapu II. Grupa badana liczyła 196 pacjentów.

Do II etapu badania telefonicznie zaproszono wszystkich pacjentów z grupy badanej, finalnie na wykonanie badań laboratoryjnych i wodorowego testu oddechowego zgłosiło się 85 pacjentów.

Wyniki przebadanych w II etapie pacjentów porównywano w dwóch kohortach: **kohorta A** - 55 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1 lub 2, którzy zgłaszali występowanie co najmniej 3 razy w miesiącu co najmniej jednego z objawów brzusznych (odbijanie i gazy, wzdęcia, ból brzucha, poposiłkowe uczucie pełności w nadbrzuszu, biegunka) w okresie 6 miesięcy

poprzedzających wypełnienie ankiety. **kohorta B** - 30 pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1 lub 2, którzy nie zgłaszali co najmniej 3 razy w miesiącu występowania objawów brzusznych (odbijanie i gazy, wzdęcia, ból brzucha, po posiłkowe uczucie pełności w nadbrzuszu, biegunka) w okresie 6 miesięcy poprzedzających wypełnienie ankiety. Kohorta B stanowiła grupę kontrolną dla kohorty A.

Metodyka badań jest przedstawiona prawidłowo, spełnia kryteria powtarzalnej metodyki do przeprowadzenia podobnego projektu badawczego. Dane uzyskane z badań zostały, w mojej ocenie, poddane prawidłowej analizie statystycznej.

Wyniki badań

Grupę badaną stanowiło 196 pacjentów, co odpowiada 71,8% z 273 pacjentów objętych ankietą. Doktorant przedstawił szczegółową analizę wyników badań, poddał starannej i dogłębnej analizie statystycznej. Średnia wieku pacjentów w grupie badanej wynosiła 65 lat. Wśród nich 48,5% stanowili mężczyźni, 51,5% kobiety, 11,2% osób z grupy badanej miało cukrzycę typu I, natomiast 88,8% - cukrzycę typu II. Mediana czasu trwania cukrzycy wśród osób badanych wynosiła 9 lat. Wśród 196 pacjentów, 50% z nich zgłaszało występowanie co najmniej 3 razy w miesiącu co najmniej jednego z objawów brzusznych w okresie 6 miesięcy poprzedzających wypełnienie ankiety.

Wyniki przebadanych w II etapie pacjentów porównywano w dwóch kohortach:

Mediana wieku pacjentów wynosiła odpowiednio: 63 lata [Q1-Q3: 58,00 -71,00] w kohorcie A) i 64,5 lat [Q1-Q3: 59,25 -70,50] w kohorcie B. Rozkład płci wynosił odpowiednio: 45,5% mężczyźni, 54,5% kobiety (kohorta A) i 46,7% mężczyźni, 53,3% kobiety (kohorta B). W kohorcie A 10,9% pacjentów miało cukrzycę typu 1, 89,1% cukrzycę typu 2, dla kohorty B - 13,3% pacjentów miało cukrzycę typu 1, 86,7% typ 2 cukrzycę typu 2. Mediana czasu trwania cukrzycy wynosiła 7 lat [Q1-Q3: 2,00 -12,50] (kohorta A) i 6 lat [Q1-Q3: 3,00 -9,75] (kohorta B). Mediana BMI wynosiła odpowiednio 32,00 [Q1-Q3: 24,00 - 47,35] (kohorta A) i 36,50 [Q1-Q3: 28,50 - 46,50] (kohorta B).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic mediany wartości stężenia FE-1 w kale oraz stężenia lipazy we krwi w kohorcie A i kohorcie B. W kohorcie A stwierdzono wynik prawidłowy elastazy-1 ($FE-1 \geq 200 \mu\text{g/g}$) u 47 pacjentów (85,5%). W kohorcie B stwierdzono wynik prawidłowy elastazy-1 ($FE-1 \geq 200 \mu\text{g/g}$) w kohorcie u 26 pacjentów (86,7%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kohortami ($p=1,000$).

W kohorcie A stwierdzono wynik prawidłowy stężenia lipazy (poniżej 60 [IU/l]) wykazano u 42 osób (75,4%). W kohorcie B stwierdzono wynik prawidłowy stężenia lipazy (poniżej 60

[IU/l]) u 25 osób (83,3%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kohortami ($p=0,582$).

W kohorcie A zaobserwowano istotnie częstsze występowanie SIBO (64,80%) w porównaniu do kohorty B (20,00%) ($p<0,001$).

Analizując dane od 85 pacjentów (przebadanych podczas II etapu badania) stwierdzono, że w kohorcie A najczęściej stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi były: metformina (78,20%), insulina (30,90%) i pochodne sulfonilomocznika (21,80%), tylko 1,80% pacjentów stosowało farmakoterapię lekami inkretynowymi.

W kohorcie B najczęściej stosowanymi lekami przeciwcukrzycowymi były: metformina (53,30%), pochodne sulfonilomocznika (43,30%) i insulina (36,70%).

Stwierdzono dokładność uzyskanego modelu na poziomie 80% oraz stwierdzono, że SIBO jest jedynym istotnym statystycznie współczynnikiem ($p=0,011$).

Stosunek szans wystąpienia objawów brzusznych w grupie z dodatnim SIBO wynosi 5,571 (są bardzo duże). Większość ilorazów szans jest zbliżona do 1 (szanse nie są zależne od tych zmiennych). Określenie wartości predykcyjnej modelu uzyskano wyznaczając całość pola powierzchni pod wykresem ROC. Pole powierzchni pod krzywą ROC – AUC - AUROC (Area Under the ROC) to prawdopodobieństwo, że badany model predykcyjny oceni wyżej (wartość score) losowy element klasy pozytywnej od losowego elementu klasy negatywnej. Wartości AUC zwierają się w przedziale [0,1], im wyższa wartość AUC tym wartość predykcyjna modelu jest większa: AUC = 1 (klasyfikator idealny), AUC = 0.5 (klasyfikator losowy), AUC < 0.5 (nieprawidłowy klasyfikator (gorszy niż losowy)).

Wartość AUROC (ROC/AUC) wynosi 0,74 co sugeruje umiarkowaną wartość predykcyjną modelu.

Dyskusja

Doktorant wykazał dużą wiedzę w zakresie cukrzycy i problemów gastroenterologicznych w cukrzycy. Dyskusja jest wiarygodna, dobrze oddająca problematykę cukrzycy w powiązaniu z zaburzeniami gastroenterologicznymi w tej chorobie. Ukazuje osiągnięcia ostatnich lat w piśmiennictwie światowym, również niedobory informacji i konieczność dalszych badań, które, być może, odpowiedzą na szereg pytań z zakresu tematyki stawianej w rozprawie doktorskiej. W tej części pracy Doktorant uwidoczniał niedosyt naukowy odpowiedzi na nurtujące klinicystów pytania. Omówił analitycznie zagadnienia: niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki w cukrzycy typu 1 i 2, SIBO jako czynnik rozwoju objawów brzusznych w cukrzycy oraz korelację stopnia wyrównania cukrzycy z występowaniem przyczyn objawów brzusznych. Posługując się piśmiennictwem Doktorant podkreślił, że zewnątrzwydzielnicza pankreatopatia cukrzycowa przebiega bezobjawowo. W zestawieniu z otrzymanymi wynikami (brak istotności

statystycznej pomiędzy grupami – z objawami i bez objawów brzusznych) można przypuszczać, że zewnątrzwydzielnicza pankreatopatia cukrzycowa nie jest przyczyną występowania objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą w niniejszym badaniu.

Doktorant właściwie przedstawił perspektywę kliniczną podkreślając jak ważna jest diagnostyka osób z DM 1 i 2 w kierunku PEI, niezależnie od czasu trwania choroby i występowania objawów brzusznych. Należy rozważyć diagnostykę czynności egzokrynnej trzustki u pacjentów z cukrzycą na wczesnym etapie, wykonując oznaczenie stężenia elastazy-1 w kale. Już wtedy może występować PEI, której progresywność nie jest duża i utrzymuje się na stałym poziomie u pacjentów z DM na przestrzeni lat. Szybkie rozpoznanie upośledzenia funkcji zewnątrzwydzielniczej trzustki w cukrzycy pozwoli na wdrożenie enzymatycznej terapii substytucyjnej, która jest podstawą leczenia PEI i może zredukować ryzyko wystąpienia jej powikłań - złego wchłaniania tłuszczów i białka, a także witamin, w szczególności witaminy D, której niedobory długofalowo mogą prowadzić do rozwoju osteoporozy i osteopenii w przebiegu cukrzycy. W sposób szczególny podkreślił znaczenie SIBO jako istotnego czynnika etiologicznego objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Podkreślił zasadność wykonywania wodorowego testu oddechowego jako nieinwazyjnej i szybkiej metody diagnostycznej pogłębionej diagnostyki różnicowej objawów brzusznych.

Po przeprowadzonej dyskusji Autor przedstawił podsumowanie wyników, które powinno być załączone na końcu rozdziału **Wyniki**, niemniej **Podsumowanie** stanowi reasumpeję przeprowadzonych badań. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorant sprecyzował 3 trafne wnioski oddające intencje celu pracy.

Wnioski:

1. Niniejsze badanie wskazuje SIBO jako istotny czynnik etiologii objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą. Tym samym podkreśla zasadność wykonywania wodorowego testu oddechowego jako nieinwazyjnej i szybkiej metody diagnostycznej pogłębionej diagnostyki różnicowej objawów brzusznych.
 2. W badaniu wykazano, że stosowanie metforminy u pacjentów z cukrzycą sprzyja występowaniu zaburzeń mikrobioty jelitowej i rozwojowi SIBO. Z punktu widzenia klinicznego wskazuje się zasadność przeprowadzenia diagnostyki w kierunku SIBO u pacjentów z cukrzycą leczonych metforminą, ponieważ zgłaszane objawy brzuszne nie muszą być bezpośrednim działaniem niepożądanym stosowanej farmakoterapii, ale objawem zaburzeń mikrobioty jelitowej.
 3. Niniejsze badanie wykazało brak związku pomiędzy występowaniem objawów brzusznych u pacjentów z cukrzycą a występowaniem pankreatopatii cukrzycowej.
-

Jednakże stwierdzono częste występowanie zaburzeń czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki u pacjentów z cukrzycą. Z punktu widzenia klinicznego wskazuje się zasadność wykonywania przesiewowego pomiaru stężenia elastazy-1 w kale u pacjentów z cukrzycą oraz konieczności wprowadzenia enzymatycznej terapii substytucyjnej w przypadku potwierdzenia diagnozy PEI.

Wnioski są w mojej ocenie metodycznie poprawnie sformułowane, nie są podsumowaniem wyników badań, tylko właściwymi wnioskami i stanowią **wartość dodaną w naukach medycznych**.

Ograniczeniem badania jest niewielka grupa chorych, która uniemożliwia wykonanie szerokiej i pogłębionej analizy statystycznej. Z drugiej strony dostęp do chorych z cukrzycą jest łatwy, gdyż choroba stanowi problem epidemiologiczny (wysoka częstość występowania!), a zatem więcej zaangażowania organizacyjnego do pozyskania chorych i zwiększenia grupy badanej. Wartościowe podsumowanie wyników badań można było zamieścić w rozdziale **Wyniki**, co dla czytelnika byłoby bardziej przejrzyste. Brakuje w pracy również określeń i wyjaśnień mówiących o ograniczeniach przeprowadzonego projektu co dowodziłoby krytycznego stosunku badacza do prowadzonych badań i jego słabych stron.

Spis piśmiennictwa stanowi 122 pozycje, w mojej ocenie adekwatnie dobrane, oddające w całości zbiór publikacji przydatnych do przygotowania wstępu, uzasadnienia podjętych badań oraz przeprowadzenia właściwej merytorycznej dyskusji. Streszczenia pracy w języku polskim i języku angielskim są dobrze przygotowane.

Podsumowując - stwierdzam, *rozprawa doktorska spełnia warunki w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz, 595 z późn. zm.) w związku z 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.)*

Rozprawa doktorska lekarza Rolanda Kadaj-Lipka jest wartościowym, samodzielnym, oryginalnym opracowaniem. W mojej ocenie rozprawa spełnia kryteria ustawowe dla prac na stopień doktora nauk medycznych i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


PROFESOR
ds. medycznych
prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek