



Akceptuję
FEB

dr hab. med. Anita Gąsiorowska prof. UM

Łódź, 19.11.2025

Klinika Gastroenterologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Moniki Storman
pt.: „Ocena stężenia galektyny-3 w surowicy krwi u pacjentów
z cukrzycą typu 2 i polipami jelita grubego

Rak jelita grubego jest jednym z najczęstszych nowotworów złośliwych na świecie. Jego rozwój jest uwarunkowany czynnikami genetycznymi, środowiskowymi oraz metabolicznymi - w tym cukrzycą typu 2. Do najczęstszych stanów przedrakowych raka jelita grubego zaliczamy polipy gruczołowe, których wykrycie i usunięcie, czyli kolonoskopia z polipektomią zmniejsza zarówno zachorowalność, jak i śmiertelność z powodu raka jelita grubego. Od wielu lat trwają badania nad opracowaniem nieinwazyjnych biomarkerów, które stanowiłyby alternatywę dla kolonoskopii i stałyby się przydatne jako badania przesiewowe we wczesnym wykrywaniu raka jelita grubego oraz jego stanów przedrakowych. Obecnie dostępne testy nieinwazyjne cechuje niższa czułość dla wykrywania polipów w porównaniu do kolonoskopii (test kałowy FIT), a w przypadku testów DNA - wyższe koszty.

W świetle powyższych danych tematyka przedstawionej do oceny pracy doktorskiej wydaje się bardzo trafna. Rozprawa doktorska lek. med. Moniki Storman powstała pod opieką Promotora prof. dr hab. Leszka Czupryniaka. W skład rozprawy wchodzi trzy spójne tematycznie prace opublikowane w 2025 roku w międzynarodowych czasopismach. Łączny Impact Factor publikacji wynosi 10 pkt, łączna punktacja MNiSW: 380. Dwa artykuły zostały opublikowane w czasopismach posiadających Impact Factor: 4,4 - 4,9, natomiast jeden artykuł

w czasopiśmie Clinical Diabetology posiadający Impact Factor 0,7 i 100 punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszą autorką.

Poszczególne rozdziały rozprawy obejmują wykaz stosowanych skrótów, spis rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metody, analizę statystyczną, wyniki, dyskusję, podsumowanie i wnioski, publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej, piśmiennictwo, opinię Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym dotyczącą przeprowadzenia badania a także oświadczenia współautorów określające wkład w powstawanie artykułów.

We wstępie Autorka omawia złożone zależności pomiędzy cukrzycą typu 2 a procesami zapalnymi, w których istotną rolę odgrywa tkanka tłuszczowa jako źródło cytokin. Wśród czynników wiążących stan zapalny z zaburzeniami metabolicznymi uwzględniła rolę inflammasomów oraz zmian ekspresji mikroRNA w obrębie makrofagów prozapalnych i wysp trzustkowych. Omówiła także różnorodne mechanizmy patofizjologiczne, które leżą u podstaw powiązań pomiędzy cukrzycą typu 2 a nowotworami. Szczegółowo opisała endogenne białka wiążące glikany z uwzględnieniem ich roli wpływającej na wzrost, proliferację, różnicowanie i interakcje międzykomórkowe oraz interakcje pomiędzy komórkami a macierzą zewnątrzkomórkową. Zainteresowanie Autorki wzbudziła galektyna -3, jako białko o plejotropowym charakterze o potencjale biomarkera diagnostycznego i prognostycznego, która stała się obiektem badań własnych.

Celem badań zaplanowanych w ramach rozprawy była ocena częstości występowania, lokalizacji oraz typu histologicznego polipów jelita grubego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz analiza metabolicznych czynników ryzyka ich rozwoju. Ponadto celem była ocena stężenia galektyny-3 w surowicy krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i polipami oraz pacjentów bez cukrzycy z polipami jelita grubego jako potencjalnego biomarkera zmian przednowotworowych w jelicie grubym.

W rozdziale Materiał i metody Autorka opisuje grupy pacjentów zakwalifikowanych do badania, którzy byli hospitalizowani w okresie od lutego 2019 roku do marca 2020 roku Klinice Diabetologii i Chorób Wewnętrznych oraz w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Przedstawia kryteria włączenia i wyłączenia z udziału w badaniu. Warto podkreślić, że wśród kryteriów wyłączenia Autorka uwzględniła także niewystarczające przygotowanie do badania kolonoskopowego oceniane przy pomocy skali Boston [BBPS], czyli wynik < 6 punktów. Autorka zbierała dane dotyczące wywiadu chorobowego, przyjmowanych leków, używek, wywiadu rodzinnego, stylu życia w formie kwestionariusza oraz przeprowadziła badanie przedmiotowe wraz z pomiarami antropometrycznymi. Od chorych pobierano również próbki krwi do badań laboratoryjnych w

tym oznaczeń stężenia glukozy, lipidogramu, insuliny, IGF-1, HbA1C oraz galektyny - 3. Uzyskane dane wraz z wynikami kolonoskopii i wynikami badania histopatologicznego stały się podstawą publikacji 2 i 3.

Pierwsza z serii publikacji to artykuł przeglądowy pt.: „*Type 2 Diabetes and Gastrointestinal Cancers: Risk Associations and Awareness of Screening Challenges*” opublikowany w *Cancer*, IF: 4,4, punktacja MNiSW 140. W artykule Autorka analizuje związek pomiędzy cukrzycą typu 2 a istotnie zwiększonym ryzykiem nowotworów przewodu pokarmowego, w tym zwłaszcza rakiem trzustki, rakiem wątrobowo-komórkowego oraz rakiem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych. Omawia złożone i nie do końca poznane mechanizmy patogenetyczne tego zjawiska uwzględniające przewlekłą hiperglikemię, hyperinsulinemię, a także przewlekły stan zapalny o małym nasileniu. Ponadto bierze pod uwagę znaczenie zaburzeń składu i różnorodności mikrobioty jelitowej dla prawidłowej funkcji bariery jelitowej i modulowania odpowiedzi zapalnej. Autorka poszukuje odpowiedzi na pytanie czy należy przeprowadzić badania w kierunku nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2. W tym celu analizuje wyniki metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz badań kohortowych opublikowanych w ostatnich 5 latach. Przedstawia szereg ważnych argumentów, wskazujących na potrzebę czujności onkologicznej w kierunku raka trzustki u pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, po 50 rż, z istotnym ubytkiem masy ciała i bez wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy. Świeżo wykryta cukrzyca może być pierwszym objawem raka trzustki, a jej rozpoznanie stawiane jest w okresie od 2 do 3 lat przed rozpoznaniem raka trzustki. Co istotne, cukrzyca pojawia się na etapie, gdy rak trzustki nie daje innych objawów klinicznych i jest całkowicie resekcyjny. Niestety w chwili obecnej nie są dostępne testy diagnostyczne, które umożliwiłyby różnicowanie cukrzycy trzustkowej rozwijającej się w przebiegu raka trzustki od cukrzycy typu 2. W wybranych grupach chorych z wywiadem rodzinnego raka trzustki i/lub dziedzicznym przewlekłym zapaleniem trzustki rolę badania przesiewowego może spełniać endosonografia. Autorka proponuje algorytm screeningu nowotworów przewodu pokarmowego u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, po uwzględnieniu dodatkowych danych klinicznych tj. wiek, używki, otyłość oraz wywiad rodzinny. Zwraca uwagę na powszechnie znane czynniki ryzyka poszczególnych nowotworów: w przypadku raka żołądka podkreśla rolę zakażenia *Helicobacter pylori*, a raka wątrobowo-komórkowego – markery przewlekłego zapalenia wątroby B i/lub C. Autorka ma świadomość potrzeby dalszych badań, które wykażą przydatność diagnostyczną, bezpieczeństwo i efektywność kosztową poszczególnych metod w aspekcie badań przesiewowych dedykowanych pacjentom z świeżo wykrytą cukrzycą typu 2. Praca przeglądowa stanowi bardzo wartościowy przegląd literatury dotyczący tych powiązań.

W artykule nr 2 pt.: *"Association between type 2 diabetes and colorectal polyps: a cross-sectional study"* opublikowanym w dwumiesięczniku *Clinical Diabetology*, Autorka poszukiwała związku pomiędzy cukrzycą typu 2 a występowaniem polipów w jelicie grubym. W pracy nie wykazano różnic w zakresie liczby polipów pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy oraz w zakresie typu histologicznego polipów. Wykazano natomiast różnice w zakresie rozmieszczenia polipów w jelicie grubym. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 niezależnymi czynnikami ryzyka powstawania polipów w jelicie grubym był wiek i masa ciała. Autorka analizowała także czas trwania cukrzycy i rodzaj stosowanego leczenia przeciwhiperglykemicznego – nie wykazując związku tych parametrów z ryzykiem występowania polipów jelita grubego.

W pracy nr 3 pt.: *"Cross-Sectional Study of Serum Galectin-3 Levels in Patients with Type 2 Diabetes and Colorectal Polyps"* opublikowanej w *International Journal of Molecular Sciences* oceniano stężenia galektyny 3 w surowicy pacjentów z cukrzycą typu 2, z obecnością i brakiem polipów w jelicie grubym. U pacjentów z cukrzycą typu 2 poszukiwano związku pomiędzy stężeniem galektyny 3 a insulinoopornością. Badaną grupę stanowiło 80 chorych, w tym 36 z cukrzycą typu 2 i 44 bez cukrzycy. Pomiędzy grupami zaobserwowano istotne różnice z uwagi na wiek, BMI, WtHR i wywiad palenia tytoniu. Stężenie Gal-3 w surowicy było istotnie wyższe u chorych na cukrzycę w porównaniu do grupy bez cukrzycy. Natomiast nie wykazano różnic w stężeniu galektyny 3 pomiędzy pacjentami z polipami jelita grubego w porównaniu do chorych bez polipów. W związku z pandemią COVID-19 i istotnymi ograniczeniami w wykonywaniu planowych badań kolonoskopowych Autorka przedwcześnie zakończyła rekrutację pacjentów do udziału w badaniu, co wpłynęło na małą liczebność poszczególnych grup i brak możliwości wykonania dodatkowych analiz.

W dyskusji Autorka wykazała się dobrą znajomością aktualnych publikacji analizujących związek pomiędzy cukrzycą typu 2 a polipami jelita grubego. Podkreśla, że uzyskane dotychczas wyniki badań przeprowadzane w różnych populacjach często przynoszą sprzeczne informacje. Tym bardziej wyniki badań Autorki uzupełniają naszą wiedzę w tym zakresie w populacji polskich pacjentów. Ciekawa część dyskusji dotyczy różnic w zakresie lokalizacji polipów u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu do osób bez cukrzycy. Dotychczas wykazano, że w prawej połowie jelita grubego częściej występują polipy ząbkowane, których morfologia może sprawiać, że są one trudniejsze do zauważenia zwłaszcza przy niezadowalającym przygotowaniu do badania. Kolejny aspekt poruszany w dyskusji dotyczy galektyny 3 jako biomarkera zmian przednowotworowych jelita grubego. Większość opublikowanych danych wykazało wyższe stężenia galektyny-3 u pacjentów z bardziej zaawansowanymi postaciami raka jelita grubego, obecnością przerzutów oraz gorszym

rokowaniem. Brak jest natomiast informacji dotyczących związku pomiędzy galektyną 3 a polipami jelita grubego – badania przeprowadzone przez Autorkę dotyczące tego związku mają charakter prekursorski. Uzyskane przez Autorkę wyniki wykazały umiarkowany związek pomiędzy tym parametrem a obecnością polipów w jelicie grubym, co sugeruje, że galektyna-3 może stanowić jeden z elementów szerszego panelu nieinwazyjnych biomarkerów.

Na podstawie wyników własnych badań Autorka potwierdziła istotną rolę zaburzeń metabolicznych w patogenezie polipów jelita grubego. Ze względu na obecność polipów w całym jelicie grubym sformułowała wniosek o konieczności wykonywania pełnej kolonoskopii u pacjentów z cukrzycą typu 2. Autorka wysunęła wniosek, że czynnikiem ryzyka powstawania polipów nie jest jedynie cukrzyca typu 2, ale współistniejące zaburzenia metaboliczne tj.: otyłość, insulinooporność i dyslipidemia. Natomiast nie wykazała, aby galektyna-3 była niezależnym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i polipów w jelicie grubym.

Przed podsumowaniem chciałabym skierować do Autorki kilka uwag i zapytań:

Konieczność modyfikacji definicji polipów wpisanych przez Autorkę (Polipy to patologiczne rozrosty ściany jelita uwypuklające się ponad powierzchnię błony śluzowej) bowiem prawidłowa definicja polipa brzmi: uwypuklenie błony śluzowej ponad jej powierzchnię w kierunku światła jelita

Uzasadnienie włączenia do kryteriów wykluczających z udziału w badaniu pacjentów, którzy aktualnie suplementują błonnik lub probiotyki.

Autorka wykazała, że gruczolaki z podobną częstością występowały w obu grupach (z cukrzycą i bez cukrzycy [53% pacjentów T2D+ vs 53% pacjentów T2D-, $p > 0,001$]). Natomiast polipy z dysplazją były częstsze u pacjentów T2D+ niż T2D-: 85% vs 75% w przypadku dysplazji niskiego stopnia i 15% vs 4% w przypadku dysplazji wysokiego stopnia. W związku z tym wskazane jest uzupełnienie dotyczące informacji - w jakich polipach oprócz gruczolaków stwierdzono dysplazję?

Kolejne pytanie dotyczy ryciny 3 i 4 - czy lokalizacja polipów przedstawionych na tych rycinach dotyczy polipów gruczolowych czy wszystkich typów polipów (hiperplastycznych i ząbkowanych)?.

Brak danych dotyczących wielkości polipów (min – max) - w tabeli w materiałach uzupełniających podano odsetek polipów > 1 cm i średnia średnica polipów.

Moją ciekawość jako recenzenta budzą pacjenci, u których stwierdzono zaawansowane gruczolaki - ilu ich było ? jaką definicję zastosowano? Czy znane są dalsze losy tej grupy chorych?

Praca wymaga kilku poprawek błędów językowych str.35: „dane zostały zanonimizowane”, str. 37: „średnia ilość polipów”.

Podsumowując chciałabym pogratulować Doktorantce osiągniętych wyników i ich publikacji. Biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne dotyczące zarówno cukrzycy typu 2 jak i polipów jelita grubego - analizowane zagadnienia są bardzo istotne klinicznie. Przedstawione wyniki mogą być inspirujące w aspekcie modyfikacji zasad dotyczących badań przesiewowych w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego u pacjentów z cukrzycą typu 2. Ponadto, warto podkreślić, że praca doktorska zrealizowana została w ramach projektu „Metaboliczne czynniki ryzyka powstawania polipów jelita grubego” nagrodzonego Grantem Naukowym Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego im. Prof. Andrzeja Czyżyka.

Podsumowanie

Przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską oceniam bardzo wysoko. Autorka wnikliwie przeanalizowała dostępną literaturę, sprecyzowała cele badawcze, zaplanowała i konsekwentnie podjęła się ich realizacji. Wysoka punktacja publikacji zarówno w zakresie wartości IF (10) jak i MNiSW (380) jest potwierdzeniem dobrego warsztatu badawczego oraz poprawnego wnioskowania.

Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Moniki Storman spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1668) i zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Moniki Storman do dalszych etapów przewodu doktorskiego

KIEROWNIK
Kliniki Gastroenterologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

dr hab. n. med. prof. nadzw. Aneta Gąsiorowska