

**KATEDRA I KLINIKA GASTROENTEROLOGII Z PRACOWNIĄ ENDOSKOPOWĄ
UNIwersYTETU MEDYCZNEGO**

W LUBLINIE

Adres: 20-954 Lublin, ul. Dr K. Jaczewskiego 8

Telefon: +48 81 72 44 535; fax +48 81 72 44 673,

e-mail: oddzial.gastroenterologii@spsk4.lublin.pl

Kierownik: Prof. dr hab. n med. Halina Cichoż- Lach



Lublin 25.07.2022.

RECENZJA

**pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Piotra Pardaka zatytułowanej:
„Ocena znaczenia greliny, obestatyiny i leptyny w patogenezie choroby refluksowej
przelyku w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego”**

*Wykonana zgodnie z pismem Prorektora ds. Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytetu Rzeszowskiego Pana Prof. dr hab.n.med. Artura Mazura
z dnia 15.06.2022. CM/5200/P-9/22*

Temat dysertacji doktorskiej powierzonej mi do recenzji, napisanej przez Pana lek. Piotra Pardaka, dotyczy bardzo aktualnego i częstego problemu w codziennej praktyce klinicznej, jakim jest choroba refluksowa przelyku (GERD) i współistniejący obturacyjny bezdech senny (OSA). Rozwijająca się globalna epidemia otyłości powoduje, że wciąż obserwujemy systematyczny wzrost częstości występowania tych schorzeń, a wszystkie one pozostają ze sobą w ścisłym związku patogenetycznym. Stąd też zasadnym jest wybór tematu, którego podjął się Doktorant, a który łączy w sobie te wszystkie patologie. Dotyczy on oceny znaczenia wybranych neuropeptydów u otyłych chorych z GERD i współistniejącym OSA.

Celem szczegółowym recenzowanej pracy jest ocena nocnego profilu stężenia greliny, leptyny i obestatyiny w grupie otyłych chorych z GERD i OSA oraz analiza korelacji między stężeniami wybranych neuropeptydów a GERD i OSA. Ponadto Doktorat przedstawił charakterystykę GERD w otyłości próbując znaleźć różnice w obrazie klinicznym zależnie od

zaburzeń gospodarki węglowodanowej w celu wyjaśnienia zwiększonego ryzyka występowania powikłań GERD w tej grupie pacjentów.

Realizując wyznaczone cele Autor wykazał głębokie zaangażowanie w poszukiwania naukowe i umiejętność stworzenia warsztatu badawczego, a także zaprezentował rozległą wiedzę teoretyczną.

Przedstawiona mi do oceny praca nie ma układu typowego dla tego rodzaju dysertacji. Składa się bowiem w swej głównej treści z czterech bardzo dobrych opracowań w formie artykułów opublikowanych w zagranicznych czasopismach naukowych o szerokim zasięgu, dwóch z współczynnikiem IF, spójnych tematycznie w zakresie omawianego zagadnienia, gdzie Doktorant w każdym jest pierwszym Autorem. Łączny współczynnik wpływu prezentowanych publikacji wynosi $IF=8,484$, punktacja MNiSW=340 pkt.

Praca zawiera komentarz, który obejmuje wstęp prezentujący zagadnienia dotyczące GERD, OSA, otyłości oraz przedstawia analizowane neuropeptydy. Zawiera cel rozprawy doktorskiej, krótką prezentację poszczególnych artykułów oraz piśmiennictwo. Praca zwyczajowo zawiera Streszczenie w języku polskim i angielskim. Streszczenie w języku polskim przedstawia wszystkie najistotniejsze informacje zadania badawczego, którego podjął się Doktorant. Streszczenie w języku angielskim w pełni oddaje treść pracy dla anglojęzycznego czytelnika. Następnie opracowanie obejmuje kopie publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej.

Pierwsza z publikacji o charakterze poglądowym dotyczy mechanizmów refluksu żołądkowo-przełykowego w przebiegu OSA, a trzy kolejne są pracami oryginalnymi z omawianego obszaru.

Pierwszy z artykułów, jak wyżej wspomniano poglądowy, stanowi rozbudowany odpowiednik zwyczajowego Wstępu w tego typu dysertacjach i zawiera najnowsze dane na temat mechanizmów GERD w przebiegu OSA z uwzględnieniem znaczenia zaburzeń metabolicznych i hormonalnych oraz potencjalnej roli stężenia greliny w rozwoju GERD. Potwierdza wzajemne zależności między GERD i OSA, wpływ otyłości i OSA na profil greliny oraz kontrowersje dotyczące jej potencjalnej roli w rozwoju GERD.

Trzy pozostałe artykuły to wyniki oryginalnego badania odpowiadającego postawionym celom w założeniu pracy. Praca jest jednoosobowym obserwacyjnym badaniem przeprowadzonym na grupie 58 pacjentów z nadwagą i otyłością definiowaną jako wskaźnik $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$: 46 pacjentów z rozpoznaniem OSA i 12 osób stanowiących grupę kontrolną. U 40 chorych zdiagnozowano GERD. Badani pacjenci byli hospitalizowani w Oddziale Wewnętrznym Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie. Projekt badawczy zgodnie z

powszechnymi wymogami posiada zgodę Komisji Bioetycznej nr. 6/2014 wydaną przez Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie, a wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu.

Pierwsza z oryginalnych prac o charakterze obserwacyjnym oceniała wpływ OSA na nocny profil stężenia greliny, obestatyny i leptyny u badanych pacjentów. Doktorant zaobserwował w grupie chorych z OSA, w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, ujemną korelację między stopniem otyłości a stężeniem greliny. Jej stężenie było istotnie statystycznie niższe wśród chorych z OSA niż w grupie kontrolnej, podobnie jak stężenie leptyny, chociaż tutaj nie wykazano istotności statystycznej. Nocny profil stężenia obestatyny nie różnił się w badanych grupach chorych. Lek. Piotr Pardak wykazał zatem, że występowanie OSA koreluje ze stopniem otyłości a otyłość i OSA negatywnie korelują z nocnym profilem stężenia greliny.

Kolejny artykuł był próbą określenia zależności między stężeniami badanych neuropeptydów a nasileniem objawów GERD u pacjentów z OSA. Spośród włączonych do badania 58 chorych, u 40 rozpoznano GERD, u 27 wykonano gastroscopię, w obrazie endoskopowym dominowało zapalenie wg. skali Los Angeles w stopniu A (22 pacjentów). Doktorant wykazał, że OSA wiąże się z 2-krotnie częstszym występowaniem GERD. Nie zaobserwował natomiast różnic w stężeniu badanych neuropeptydów w grupie chorych z GERD w porównaniu do pacjentów bez choroby refluksowej przełyku. Chociaż stwierdził tendencję do wyższych stężeń greliny wśród pacjentów z bardziej zaawansowanymi zmianami zapalnymi w przełyku w obrazie endoskopowym, bardziej nasilonymi objawami klinicznymi oraz wynikami badania pH-metrycznego. U chorych z GERD obserwowano wyższe stężenia greliny niż w grupie pacjentów z OSA, co w połączeniu w wynikami także wyżej analizowanego opracowania, sugeruje brak roli tego neuropeptydu we współwystępowaniu GERD oraz OSA i pozwala przypuszczać, że związek między otyłością a GERD także nie jest wynikiem zaburzeń stężenia tego neuropeptydu

Bardzo interesujące wyniki są zawarte w ostatniej z cyklu prac oryginalnych, która oceniała odmienności w obrazie klinicznym GERD zależnie od nadwagi/otyłości oraz obecności zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Lek. Piotr Pardak wykazał, że GERD był obecny częściej u otyłych chorych i u osób z cukrzycą typu 2, chociaż obecność cukrzycy nie wiązała się z nasileniem objawów GERD, podobnie jak nie stwierdzano korelacji między otyłością a ciężkością GERD. Konkludując Doktorant wysunął wniosek, że wśród otyłych chorych, u pacjentów z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej łagodne objawy GERD mogą opóźnić diagnostykę i rozpoznanie tej patologii i stwarzać zwiększone ryzyko jej

powikłań. Stąd też niezwykle cenne z punktu widzenia praktyki klinicznej jest stwierdzenie faktu, że chorzy ci powinni odnosić zdecydowane korzyści z wcześniej wykonywanego badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego, nawet przy dyskretnych objawach klinicznych sugerujących GERD.

Rzeczowa, kreatywna i wszechstronna dyskusja w każdej z przedstawionych publikacji omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych prac badawczych zaangażowanych w analizowaną problematykę. Jest bogata w przemyślenia o znaczeniu klinicznym oraz dostarcza istotnej wiedzy znajdującej zastosowanie w codziennej praktyce lekarskiej. Każdą z prac oryginalnych kończą wnioski, które w pełni odzwierciedlają postawione cele dysertacji i są jednoznaczną odpowiedzią na nie. Wynikają one z przeprowadzonych badań.

Kolejnym elementem przedstawionego mi do recenzji opracowania są oświadczenia współautorów, które wskazują, na znaczący merytoryczny, indywidualny możliwy do wyodrębnienia wkład Doktoranta w opracowanie koncepcji, w wykonanie części badawczej ocenianego projektu, samodzielne opracowanie i interpretację wyników uzyskanych badań. Wszyscy współautorzy wyrażają zgodę na przedłożenie wyżej zaprezentowanych artykułów jako część rozprawy doktorskiej lek. Piotra Pardaka w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych z czasopismach naukowych.

Recenzując pracę chciałabym zwrócić uwagę na fakt, że Doktorant publikując prace w czasopismach zagranicznych już poddał się ocenie recenzentów tych czasopism. Opublikowanie dwóch prac oryginalnych dotyczących: wpływu OSA na nocny profil stężenia greliny, obestatyny i leptyny u otyłych chorych i pacjentów z nadwagą oraz związku między OSA, stężeniami badanych neuropeptydów a GERD w Journal of Clinical Medicine, czasopiśmie o współczynniku oddziaływania $IF=4,242$ świadczy o wysokiej wartości merytorycznej prezentowanych osiągnięć.

Całość dokonania lek. Piotra Pardaka oceniam bardzo pozytywnie. Przedstawiona mi do recenzji rzetelna i wnikliwa praca jest bardzo wartościowa. Prezentuje wysoki poziom merytoryczny a wynikające z niej wartości poznawcze wydają się mieć istotne implikacje kliniczne. Są one oryginalnym wkładem Doktoranta w rozwój zagadnień dotyczących GERD, OSA i zaburzeń metabolicznych, w tym nadwagi i otyłości oraz roli wybranych neuropeptydów w tych patologiach. Dowodzą jego wiedzy w tym obszarze i umiejętności prowadzenia badań naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Piotra Pardaka spełnia warunki i w pełni odpowiada wymogom ustawowym i zwyczajowym stawianym rozprawom doktorskim określonym w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o Stopniach i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w zakresie Sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. oraz w pełni zasługuje na wysoką ocenę. Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie lek. Piotra Pardaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem

Halina Cichoż-Lach

