

Prof. dr hab. n. med. Piotr Paluszkiwicz

Kierownik Kliniki Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Metabolicznej
Instytut Hematologii i Transfuzjologii
02-776 Warszawa, ul. Indiry Gandhi 14, ☎ +22 349 6271 ✉ chirurg@ihit.waw.pl

Warszawa, 02 sierpnia 2022 roku

Ocena rozprawy doktorskiej
lekarza medycyny Piotra Pardaka

„Ocena znaczenia greliny, obestatyny i leptyny w patogenezie choroby refluksowej przełyku w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego”

wykonanej pod kierunkiem Pana prof. dr hab. n. med. Rafała Filipa

Współwystępowanie otyłości, bezdechu sennego i choroby refluksowej przełyku znane jest od wielu lat i nie wyczerpuje spektrum zespołu schorzeń opisywanych jako współistniejące i współzależne. W licznych badaniach i analizach kohortów wskazuje się na współwystępowanie u osób z zespołem bezdechu sennego również innych schorzeń, takich jak niewydolność mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, schorzenia nerek i układu moczowego, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, inne choroby układu oddechowego, cukrzyca, inne dysfunkcje metaboliczne w tym dyslipidemie, zespoły depresyjne i zaburzenia nastroju. Wszystkie te czynniki występują częściej u osób z zespołem bezdechu sennego, co wynika z wyliczonego ilorazu szans i 95% przedziału ufności w porównaniu do osób niemających zespołu bezdechu sennego [Palomäki M i wsp. *Multimorbidity and overall comorbidity of sleep apnoea: Finnish nationwide study. ERJ Open Research, 2022, 8, 00646-2021*].

Wielodyscyplinarność diagnostyki i terapii wynika z uszczegółowienia specjalności lekarskich, które tworzą w oparciu o układy anatomiczne wyróżniane w klasycznej anatomii funkcjonalnej. We współczesnej dobie bardzo silnie ugruntowało się przekonanie o podłożu molekularno-funkcjonalnym różnych chorób, które znalazły się na pograniczu istniejących specjalności lekarskich. Z tego powodu „wielodyscyplinarność” diagnozowania i terapii jest modnym trendem jednak wynikającym z ograniczonych kompetencji poszczególnych specjalności lekarskich. Skupiając się na współistnieniu otyłości, zespołu bezdechu sennego i choroby refluksowej z zardzewienia żołądkowo-przełykowego wielokrotnie stwierdzano, że redukcja masy ciała i ograniczenie otyłości zmniejsza nasilenie i częstość występowania zespołu zardzewienia żołądkowo-przełykowego. Zmniejszenie nasilenia i częstości zespołu bezdechu sennego odnotowuje się u osób z otyłością, u których wystąpiła redukcja masy ciała w wyniku zastosowanej terapii nieinwazyjnej lub po leczeniu operacyjnym. Stosowanie sposobów terapii bezdechu sennego metodami nieoperacyjnymi lub operacyjnymi nie wpływa na nasilenie współistniejącej otyłości i częstości wystąpienia zespołu zardzewienia żołądkowo-przełykowego. Podobnie terapia choroby refluksowej nie zmienia nasilenia i częstości bezdechu sennego oraz nie wpływa na nasilenie otyłości. Dodatkowo korzyści ze skutecznej terapii otyłości zmniejszają częstość i nasilenie chorób serca i układu krążenia, przewlekłych chorób układu oddechowego, cukrzycy insulinozależnej, dyslipidemii oraz zespołów zaburzeń nastroju. Można przyjąć, że otyłość i jej jedynie częściowo wyjaśnione podłoże patofizjologiczne stanowi patologię centralną z licznymi współzależnymi i współwystępującymi składowymi wielochorobowością.

Zainteresowanie doktoranta rolą greliny, leptyn i obestatyny, rozważanymi jako regulatory podstawowego wydatku energetycznego ustroju i łaknienia oraz wpływającymi na powstanie otyłości jest logicznym i uzasadnionym wyborem mogącym mieć wpływ na nasilenie i częstość schorzeń współistniejących. Ustalenie roli wymienionych peptydów związanych z wystąpieniem otyłości a mogących mieć wpływ na nasilenie choroby refluksowej i zespołu bezdechu sennego należy przyjąć z dużym zaciekawieniem wobec szeroko zakrojonych prac nad agonistami i antagonistami receptorów dla tych neuropeptydów.

Przedmiotem przewodu doktorskiego lekarza medycyny Piotra Pardaka są opublikowane wyniki badań nad zmiennością dobową stężeń greliny, leptyny i obestatyny uzupełnione o pracę przeglądową. Zarówno praca przeglądowa jak i wyniki prowadzonych badań umieszczone w trzech pracach oryginalnych przedstawiono w recenzowanych czasopismach. Współautorzy przedstawionych w przewodzie doktorskim opracowań wyrazili pisemną zgodę na uwzględnienie ich wspólnych prac w postępowaniu doktorskim lekarza medycyny Piotra Pardaka. Wnioski z przedstawionych prac zostały dodatkowo opisane w komentarzu do cyklu prac z podaniem wspólnego, jednolitego celu prowadzonych badań.

W wyniku przeprowadzonych badań doktorant ustalił profil stężeń nocnych badanych neuropeptydów u osób z otyłością i porównał go z profilem zmienności stężeń u chorych otyłych mających objawy bezdechu sennego oraz objawy choroby refluksowej. Znalezione różnice były podstawą do sformułowania wniosków, które ostatecznie korespondowały z zaznaczonym celem prowadzonych badań. Osiągnięciem doktoranta jest stwierdzenie, że związek bezdechu sennego z chorobą refluksową z zarzucania żołądkowo-przełykowego jest niezależny od zmienności dobowej stężeń badanych neuropeptydów, natomiast kluczową rolę odgrywa otyłość i stopień jej nasilenia. Zmienność dobową stężeń badanych neuropeptydów wyraźnie zaznaczona w otyłości i pozostająca w związku z jej nasileniem jednocześnie nie wykazując wyraźnych związków z towarzyszącym bezdechem sennym i chorobą refluksową. Ważną uwagą jest występowanie bezobjawowej postaci choroby refluksowej, co udokumentowano w badaniach pH-metrycznych wskazując na konieczność prowadzenia badań endoskopowych w celu wczesnego rozpoznania przełyku Barreta.

Zarówno konstrukcja prowadzonych badań, sposób pobierania materiału i czułość oznaczeń oraz zastosowane metody analityczne zostały zaakceptowane przez Redakcję czasopism kwalifikujących prace do druku i z tego powodu nie powinny być ponownie oceniane w trybie pozaredakcyjnym. Należy zwrócić jednak uwagę na nieprawidłową prezentację wyników w pracach: *Pardak P, Filip R, Woliński J. J Clin Med., 2022, 11, 2032 (tabela 1)* i *Pardak P, Filip R, Woliński J, Krzaczek M. J Clin Med. 2021, 10, 5195 (tabela 1)*, co jednak nie ma istotnego związku z ostatecznymi wnioskami. Kilka zaniedbań redakcyjnych pod postacią błędów drukarskich leżą w zasadzie po stronie niedopatrzeń redakcji i nie mają wpływu na końcowe konkluzje.

Reasumując stwierdzam, że przedstawione do recenzji prace stanowiące cykl monotematycznych analiz nad patofizjologią wielochorobowości obejmujące otyłość, bezdech senny i chorobę refluksową posiadają istotną wartość poznawczą i stanowią dobrą podstawę do kontynuowania badań mogących skutkować racjonalizacją terapii chorych. Należy dodatkowo wspomnieć o roli Promotora, Pana Profesora Rafała Filipa będącego twórcą koncepcji badań, którego doświadczenie i dorobek naukowy są istotną gwarancją jakości i celowości prowadzonych badań.

Konkludując stwierdzam, że przedstawiony do oceny cykl prac opartych w 3/4 o prace oryginalne spełnia wymogi stawiane w postępowaniu o nadanie stopnia naukowego doktora nauk medycznych. Całość opracowania spełnia wymogi stawiane pracom doktorskim zawarte w Artykule 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 (Dz.U. 2003, Nr 65, poz. 595). Na tej podstawie zwracam się do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie Pana lekarza medycyny Piotra Pardaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Motr Naluniewicz