

Dr hab. n. med. Tomasz Ząbkowski, Profesor Instytutu
Klinika Urologii Ogólnej, Czynnościowej i Onkologicznej
Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy
w Warszawie

Warszawa 12.12.2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. KRZYSZTOFA WYSZOMIRSKIEGO pt.
„Wpływ chirurgii metabolicznej i bariatrycznej na jakość snu oraz
stężenia parametrów określających status gospodarki węglowodanowej i
lipidowej pacjentów z otyłością”**

**Promotorem rozprawy jest Pani dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna
Różańska-Walędziak, profesor uczelni**

**sporządzona dla Rady Dyscyplin Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.**

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. KRZYSZTOFA WYSZOMIRSKIEGO

Rozprawa doktorska zatytułowana: „Wpływ chirurgii metabolicznej i bariatrycznej na jakość snu oraz stężenia parametrów określających status gospodarki węglowodanowej i lipidowej pacjentów z otyłością” to dokładna i dobrze przemyślana analiza problemu zaburzeń snu oraz zaburzeń metabolicznych u pacjentów z otyłością oraz wpływu leczenia bariatrycznego na ich częstość występowania oraz stopień nasilenia.

Wybór tematyki badawczej w kontekście tak istotnego problemu klinicznego, jakim jest wzrastający w tempie geometrycznym odsetek populacji z otyłością zarówno w Polsce, jak i na świecie, a także wyzwaniem jakie stawiają liczne choroby i zaburzenia towarzyszące otyłości, stanowi dużą wartość zarówno naukową, jak i kliniczną pracy.

Promotorem pracy jest dr hab. n. med. i n. o zdr. Anna Różańska-Walędziak, profesor uczelni. Praca powstała w Zakładzie Fizjologii Człowieka i Patofizjologii Wydziału Medycznego. Collegium Medicum Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie. Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie (uchwała nr 30/WIM/2021 z dnia 18 sierpnia 2021 r.).

W ciągu ostatnich dziesięcioleci w alarmujący sposób na całym świecie narasta liczebność populacji pacjentów z nadmierną masą ciała oraz otyłością, która jest nierozłącznie związana z występowaniem licznych chorób towarzyszących, w tym dyslipidemii, insulinooporności, cukrzycy typu 2, chorób sercowo-naczyniowych, nadciśnienia tętniczego, a także obturacyjnego bezdechu sennego. Otyłość wiąże się zarówno ze zwiększoną chorobowością, jak i śmiertelnością, a także razem z chorobami towarzyszącymi i powikłaniami stanowi obciążenie ekonomiczne dla systemów opieki zdrowotnej. Chirurgia bariatryczna jest jedyną metodą leczenia otyłości o potwierdzonych efektach długoterminowych, ocenianych na podstawie utraty masy ciała oraz remisji chorób towarzyszących. Leczenie operacyjne powinno być uzupełnione o zmianę stylu życia, w tym zmianę nawyków dietetycznych oraz regularną aktywność fizyczną, a opieka nad pacjentem powinna być sprawowana przez multidyscyplinarny zespół, złożony z chirurga bariatrycznego, psychologa, dietetyka i fizjoterapeuty.

Istnieje bezpośrednie powiązanie pomiędzy występowaniem otyłości, zespołu metabolicznego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej a obecnością zaburzeń snu. W populacji pacjentów z otyłością zwiększona jest częstość występowania zaburzeń snu, które nasilają występowanie insulinooporności oraz dyslipidemii, podczas gdy równocześnie wspomniane zaburzenia metaboliczne prowadzą do dalszego zwiększania już nadmiernej masy ciała w mechanizmie. Do zaburzeń snu występujących u pacjentów z otyłością częściej niż w populacji ogólnej należy obturacyjny bezdech senny, skrócenie czasu snu, bezsenność oraz trudności w zasypianiu, wybudzenia w nocy, wybudzenia wczesnoporanne, chrapanie oraz koszmary sennie, które to zaburzenia można sumarycznie określić pogorszeniem jakości snu. Redukcja masy ciała prowadzi do zmniejszenia częstości zaburzeń snu. U pacjentów z otyłością oprócz pogorszenia jakości snu stwierdza się skrócenie czasu trwania snu. Skrócenie czasu trwania snu ma udowodniony wpływ na wzrost masy ciała wskutek zwiększonego spożycia kalorii, prowadząc do zwiększenia nasilenia otyłości w procesie „błędnego koła”. Pogorszenie jakości i skrócenie czasu snu prowadzą do rozwoju insulinooporności, a w dalszej kolejności cukrzycy typu 2, zwiększając nasilenie zaburzeń metabolicznych u pacjentów z otyłością.

Chirurgiczne leczenie otyłości wiąże się z koniecznością stosowania prawidłowej diety dostosowanej do pooperacyjnych zaleceń dietetycznych, prowadzonej we współpracy z dietetykiem. Niezbędna jest suplementacja witamin i mikroelementów ze względu na ryzyko występowania niedoborów pooperacyjnych. Zmiana diety w połączeniu ze zmianami procesów trawienia i wchłaniania oraz redukcją masy ciała w wyniku leczenia bariatrycznego prowadzą do poprawy stanu metabolicznego organizmu, a w rezultacie do wycofywania się insulinooporności i cukrzycy, a także zmniejszenia nasilenia dyslipidemii, co może wpływać na zmiany wartości parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających status gospodarki lipidowej i węglowodanowej organizmu.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje 109 stron edycji komputerowej z zamieszczonymi w tekście: słowami kluczowymi w języku polskim i angielskim, wykazem publikacji stanowiących pracę doktorską, spisem treści, wykazem stosowanych skrótów, streszczeniem w języku polskim i angielskim, wstępem uzasadniającym połączenie wskazanych publikacji w jeden cykl, jak i komentującym osiągnięcie naukowe kandydata na

tle dotychczasowego stanu wiedzy, założeniami i celem pracy, kopiami opublikowanych prac, podsumowaniem i wnioskami, piśmiennictwem, a także opinią Komisji Bioetycznej, oświadczeniami wszystkich współautorów publikacji, a także załączonym kwestionariuszem badawczym.

Układ tekstu pracy jest typowy i zgodny dla tego rodzaju opracowań naukowych, ze stosownym podziałem na rozdziały odpowiednio tematycznie związane z treścią. We wstępie doktorant przedstawił w syntetyczny sposób epidemiologię otyłości oraz chorób towarzyszących, precyzyjnie określił kryteria kwalifikacji do leczenia operacyjnego otyłości, a także wskazał na problem zaburzeń snu w grupie pacjentów z otyłością oraz znaczenie prawidłowego leczenia dietetycznego jako ważnego etapu postępowania okołoperacyjnego. Doktorant wykazał się znajomością piśmiennictwa światowego, co dało niezbędne uzasadnienie teoretycznych i praktycznych podstaw jej opracowania, a także wyboru metod badawczych.

Cele pracy doktorskiej przedstawiono i określono jasno i przejrzysto, a wyniki uzyskano na podstawie badania prowadzonego w grupie pacjentów zakwalifikowanych do leczenia bariatrycznego z powodu otyłości w latach 2021-2022 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej, Metabolicznej i Torakochirurgii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie. Grupę badaną stanowiło 110 pacjentów zakwalifikowanych do chirurgicznego leczenia otyłości. Pacjenci wypełniali ankietę złożoną z pytań dotyczących zaburzeń snu, takich jak trudności w zasypianiu, wybudzenia w nocy, wybudzenia wczesnoporanne, chrapanie i koszmary senne, a także jedzenie w nocy oraz zaburzenia funkcjonowania w ciągu dnia, uzupełnienie stanowiła Ateńska Skala Bezsenności oraz autorska ankieta żywieniowa. Kwestionariusz wypełniany był przed operacją oraz 6 miesięcy po. Dodatkowo zebrane zostały dane dotyczące wartości wybranych parametrów laboratoryjnych oceniających status metaboliczny organizmu przed i 6 miesięcy po operacji, w tym glukozy na czczo, hemoglobiny glikowanej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, białka całkowitego, cholesterolu całkowitego, lipoprotein o wysokiej gęstości, lipoprotein o niskiej gęstości oraz triglicerydów.

Analiza wyników przeprowadzonych badań została szczegółowo przedstawiona w pracach wchodzących w skład cyklu. Badania mają wysoką wartość naukową i kliniczną, a zostały przeprowadzone na bardzo dobrym poziomie.

W pierwszej pracy pt. „Obesity, Bariatric Surgery and Obstructive Sleep Apnea—A Narrative Literature Review” przeanalizowano dostępne piśmiennictwo na temat występowania obturacyjnego bezdechu sennego w populacji pacjentów z otyłością oraz wpływu chirurgii bariatrycznej na jego leczenie. Chirurgia bariatryczna ma udowodnioną wysoką skuteczność leczenia obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów z otyłością jako jedyna forma leczenia przyczynowego, a nadmierna masa ciała jest głównym czynnikiem ryzyka występowania OSA, będąc jednocześnie czynnikiem modyfikowalnym. Częstość występowania OSA w populacji w populacji pacjentów z otyłością wynosi łącznie 60%. Patomechanizm powstawania OSA ma charakter molekularny, a rozwój choroby jest ściśle związany z obecnością zespołu metabolicznego. OSA prowadzi do zaburzeń jakości snu poprzez fragmentację snu z

równoczesną hiperaktywacją układu współczulnego, prowadząc między innymi do insulinooporności i nasilenia zaburzeń metabolicznych, a także wpływając na rozwój stłuszczeniowej choroby wątroby skojarzonej z dysfunkcją metaboliczną. OSA wiąże się z pogorszeniem jakości funkcjonowania w ciągu dnia, uczucia zmęczenia oraz pogorszenia koncentracji. Do powikłań OSA należą również pogorszenie kontroli leczenia nadciśnienia tętniczego, inne choroby układu sercowo-naczyniowego oraz zwiększone ryzyko przedwczesnego zgonu. Skuteczność chirurgii bariatrycznej w leczeniu OSA jest osiągana w zarówno w mechanizmie zależnym, jak i niezależnym od utraty masy ciała, a całkowita remisja OSA jest osiągana u 40% pacjentów po leczeniu bariatrycznym.

W drugiej pracy pt. „Sleep quality and bariatric surgery – can we treat sleep disturbances and insomnia in patients with obesity with laparoscopic sleeve gastrectomy?” poddano ocenie wpływ leczenia bariatrycznego na częstość występowania i nasilenie zaburzeń snu w populacji pacjentów z otyłością. Dodatkowym celem badawczym była analiza zależności pomiędzy EWL% a występowaniem bezsenności oraz jakością snu, ocenianymi za pomocą Ateńskiej Skali Bezsenności. Stwierdzono znaczące zmniejszenie częstości występowania wybudzeń w nocy, które występowały u 40,00% uczestników badania przed operacją, natomiast u 25,00% po operacji. ($p<0,05$). Istotnie obniżył się też odsetek pacjentów zgłaszających chrapanie, z 60,00% przed operacją do 38,75% po operacji ($p<0,05$). Zaobserwowano także korelację pomiędzy utratą masy ciała a występowaniem chrapania ($p<0,05$). Średnia wartość całkowitego wyniku punktowego Ateńskiej Skali Bezsenności zmniejszyła się istotnie z 7,16 przed operacją do 6,00 po operacji ($p<0,05$). Stwierdzono istotne różnice w występowaniu przed i po operacji wybudzeń w nocy, ogólnej jakości snu, samopoczucia w ciągu dnia oraz senności w ciągu dnia. Wnioski z badania wskazują, że chirurgiczne leczenie otyłości ma znaczący wpływ na redukcję częstości występowania wybranych zaburzeń snu oraz bezsenności u pacjentów z otyłością, ocenianych za pomocą Ateńskiej Skali Bezsenności przed operacją i 6 miesięcy po operacji, a chirurgia bariatryczna może być rozważana jako skuteczna metoda terapeutyczna leczenia wybranych zaburzeń snu oraz bezsenności u pacjentów z otyłością.

W trzeciej pracy pt. „Bariatric Surgery and Metabolic Status” przeanalizowano wpływ leczenia bariatrycznego na wartości parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających stan gospodarki lipidowej i węglowodanowej organizmu oraz ich powiązanie ze zmianami nawyków żywieniowych po operacji. Zaobserwowano pozytywne zmiany w nawykach żywieniowych u pacjentów po leczeniu bariatrycznym. Po operacji istotnie zmniejszyła się częstość spożycia czerwonego mięsa, przed leczeniem 55,7% pacjentów wskazywało na spożywanie czerwonego mięsa 3 do 6 razy w tygodniu, a po operacji zaledwie 11,4% ($p<0,05$). Zwiększenie częstości konsumpcji dotyczyło również mleka i przetworów mlecznych, a także spożycia ryb morskich i słodkowodnych oraz produktów pełnoziarnistych. W zakresie zmian parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających gospodarkę węglowodanową organizmu stwierdzono istotne obniżenie zarówno średnich wartości stężeń glukozy na czczo, jak i hemoglobiny glikowanej, odpowiednio o 14% i 9% ($p<0,05$). W zakresie parametrów określających gospodarkę lipidową zaobserwowano wzrost wartości stężeń lipoprotein o wysokiej gęstości o 22%, z równoczesnym obniżeniem wartości stężeń lipoprotein o niskiej gęstości o 9%, a triglicerydów o 32% ($p<0,05$). Po operacji znacząco zmniejszyły się także wartości stężeń

aminotransferaz – o 43% aminotransferazy alaninowej i o 14% asparaginianowej ($p<0,05$). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że poprawa nawyków żywieniowych u pacjentów po chirurgicznym leczeniu otyłości pozostaje w zależności ze zmianami parametrów laboratoryjnych oceniających gospodarkę lipidową i węglowodanową, odzwierciedlającymi poprawę stanu metabolicznego po operacji.

W podsumowaniu autor zaznacza obecność bezpośredniego powiązania pomiędzy występowaniem otyłości, zespołu metabolicznego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej a obecnością zaburzeń snu. Do zaburzeń snu występujących u pacjentów z otyłością częściej niż w populacji ogólnej należy OSA, skrócenie czasu snu, bezsenność oraz trudności w zasypianiu, wybudzenia w nocy, wybudzenia wczesnoporanne, chrapanie oraz koszmary senne, które to zaburzenia można sumarycznie określić pogorszeniem jakości snu. Chirurgia bariatryczna ma udowodnioną wysoką skuteczność leczenia obturacyjnego bezdechu sennego u pacjentów z otyłością jako jedyna forma leczenia przyczynowego, prowadząc do całkowitej remisji OSA u 40% pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują na wpływ chirurgii bariatrycznej na znaczące zmniejszenie częstości występowania wybudzeń w nocy oraz chrapania, a także zmniejszenia średniej wartości całkowitego wyniku punktowego Ateńskiej Skali Bezsenności, a także odsetka pacjentów cierpiących na bezsenność. Na podstawie uzyskanych wyników autor wskazuje na istotną poprawę jakości snu po operacji, zmniejszenie liczby wybudzeń w nocy oraz samopoczucia w ciągu dnia, a także zmniejszenie senności w ciągu dnia. Doktorant podkreśla również pozytywne zmiany w nawykach żywieniowych u pacjentów po leczeniu bariatrycznym, w tym zmniejszenie spożycia czerwonego mięsa, a zwiększenie spożycia ryb, mleka i przetworów mlecznych oraz produktów pełnoziarnistych po operacji. Zaobserwowane istotne obniżenie zarówno wartości stężeń glukozy na czczo, jak i hemoglobiny glikowanej, odpowiednio wskazuje na następującą po operacji normalizację metabolizmu glukozy, jak również poprawę wartości parametrów oceniających gospodarkę lipidową oraz funkcję wątroby po leczeniu bariatrycznym, co wskazuje na poprawę statusu metabolicznego po leczeniu bariatrycznym.

We wnioskach doktorant dokonał zwięzłego i spójnego podsumowania przeprowadzonych badań. Przedstawione wnioski są spójne i bezpośrednio wynikają z uzyskanych wyników badań. Stwierdza, że chirurgiczne leczenie otyłości ma znaczący wpływ na redukcję częstości występowania wybranych zaburzeń snu u pacjentów z otyłością, w szczególności wybudzeń w nocy oraz chrapania, prowadzi do zmniejszenia wyników punktowych uzyskiwanych w Ateńskiej Skali Bezsenności, zarówno w zakresie punktacji ogólnej, jak i w odpowiedzi na poszczególne pytania. Wskazuje na zauważalny trend wskazujący na związek punktacji ogólnej i w odpowiedzi na poszczególne pytania Ateńskiej Skali bezsenności a EWL%, podkreślając, że chirurgia bariatryczna może być rozważana jako skuteczne narzędzie terapeutyczne w leczeniu zaburzeń snu i bezsenności u pacjentów z otyłością. Dodatkowo doktorant stwierdza, że poprawa nawyków żywieniowych u pacjentów po chirurgicznym leczeniu otyłości pozostaje w zależności ze zmianami parametrów laboratoryjnych oceniających gospodarkę lipidową i węglowodanową, ulegającymi normalizacji w okresie 6-miesięcznej obserwacji po operacji, a odzwierciedlającymi poprawę stanu metabolicznego organizmu po leczeniu bariatrycznym

leczeniu otyłości pozostaje w zależności ze zmianami parametrów laboratoryjnych oceniających gospodarkę lipidową i węglowodanową, ulegającymi normalizacji w okresie 6-miesięcznej obserwacji po operacji, a odzwierciedlającymi poprawę stanu metabolicznego organizmu po leczeniu bariatrycznym

Z obowiązku recenzenta przedstawiam moją uwagę wobec rozprawy doktorskiej, którą stanowi obecność drobnych błędów stylistycznych i edytorskich, które jednak nie umniejszają wartości pracy.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona praca doktorska lek. Krzysztofa Wyszomirskiego „Wpływ chirurgii metabolicznej i bariatrycznej na jakość snu oraz stężenia parametrów określających status gospodarki węglowodanowej i lipidowej pacjentów z otyłością” - Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w rat. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 16680). Tym samym mam zaszczyt i przyjemność zwrócić się do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych WUM z prośbą o dopuszczenie lek. Krzysztofa Wyszomirskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego - ze względu na unikatowość naukową, przydatność kliniczną i wybitne opracowanie podjętego problemu badawczego wnioskuje o wyróżnienie pracy doktorskiej.

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
Klinika Urologii, Onkologii, Czynnościowej
i Onkologii Ginekologii
04-141 Warszawa, ul. Sz. Szerów 128
Regon: 015294437, NIP: 142-23-93-221

Tomasz Ząbkowski