Prof.dr hab.Barbara Kłapcińska
Katedra Nauk Fizjologiczno-Medycznych
Akademia Wychowania Fizycznego im. J.Kukuczki w Katowicach

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Iwony Piątkowskiej

pt: „*Występowanie czynników ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego u osób o zróżnicowanej aktywności fizycznej*"

Tematyka badawcza

Wyniki wielu badań dokumentują korzystny wpływ aktywności fizycznej w profilaktyce chorób układu krążenia indukowanych zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej. Dobrze udokumentowaną jest obserwacja, że regularnie prowadzona aktywność fizyczna sprzyja poprawie wrażliwości insulinowej oraz wywiera działanie przeciwzapalne. Jest to szczególnie ważne w przypadku osób w różnym wieku z nadwagą lub otyłością, lub u osób starszych, w tym również u tych z należną masą ciała, głównie z uwagi na stopień ich zagrożenia chorobami układu sercowo-naczyniowego związanymi z występowaniem zespołu metabolicznego (ZesMet). Pani mgr Iwona Piątkowska podjęła się trudnego zadania, to jest dokonania kompleksowej oceny różnic w wielkości parametrów antropometrycznych i biochemicznych, rozpoznawanych jako komponenty składowe ZesMet, zarówno w grupach osób młodych, jak i starszych obu płci różniących się pod względem poziomu aktywności fizycznej (trenujący, aktywni fizycznie i nieaktywni).

Głównym celem badań stanowiących przedmiot niniejszej rozprawy doktorskiej Pani mgr Iwony Piątkowskiej było określenie zależności pomiędzy objętością aktywności fizycznej (AF) a występowaniem zespołu metabolicznego (ZesMet) u zdrowych, dorosłych kobiet i mężczyzn w różnym wieku i o zróżnicowanej objętości realizowanej aktywności fizycznej ocenianej na podstawie kwestionariusza. Szczegółowej ocenie poddano zależności pomiędzy objętością aktywności fizycznej a występowaniem poszczególnych czynników ryzyka rozwoju zespołu metabolicznego u osób z poszczególnych grup badawczych.

Struktura pracy i ocena treści

Manuskrypt, który otrzymałam do oceny to opracowanie liczące 197 stron, zawierające 29 rycin i 22 tabele, o układzie treści typowym dla prac doświadczalnych, w którym Autorka przedstawiła wyniki swoich badań wykonanych pod opieką naukową prof. Krzysztofa Mazurka w Zakładzie Fizjologii i Medycyny Sportowej Katedry Nauk Biomedycznych AWF w Warszawie. W Aneksie pracy Autorka zamieściła formularze ankiety personalnej wykorzystane w pracy do oceny stanu zdrowia (*Część pierwsza - stan zdrowia*) oraz subiektywnej oceny aktywności ruchowej (*Część druga - aktywność ruchowa*). Na początku rozprawy Autorka zamieściła wykaz stosowanych skrótów oraz streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, a na końcu pracy – wnioski z przeprowadzonych badań oraz piśmiennictwo, obejmujące 463 pozycje, z czego zdecydowaną większość stanowią anglojęzyczne prace oryginalne lub przeglądowe.

Obszerna (45 str.) i bardzo starannie przygotowana część przeglądowa została podzielona na 5 części –wstęp- stanowiący wprowadzenie do problematyki rozprawy, oraz 4 rozdziały, z których pierwszy (*Czynniki ryzyka zespołu metabolicznego)* i ostatni (*Aktywność fizyczna*), zostały dodatkowo podzielone na szereg podrozdziałów, w których Autorka przedstawiła, w sposób bardzo szczegółowy, aktualny stan wiedzy dotyczący wybranych zagadnień.

We wstępie, Autorka przedstawia dane prezentowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO), Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD) i Główny Urząd Statystyczny (GUS), dotyczące występowania zespołu metabolicznego, czynników odpowiedzialnych za rozwój tej patologii, i związanych z nim zagrożeń zdrowotnych, oraz porównuje kryteria przyjęte przez *National Cholesterol Education Programme* (NCEP-ATPIII), *International Diabetes Federation* (IDF), *International Atherosclerosis Society* oraz *International Association for the Study of Obesity* wykorzystywane w diagnostyce. Bardzo dokładnie opisuje sposoby i metody wykorzystywane do diagnozowania czynników ryzyka zespołu metabolicznego. I tak, w kolejnych podrozdziałach opisuje rodzaje i sposoby diagnozowania otyłości, funkcje metaboliczne i endokrynne tkanki tłuszczowej oraz czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związane z nadmiarem tkanki tłuszczowej i uruchomieniem towarzyszących temu stanowi mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia tętniczego i zaburzenia gospodarki cukrowej (oporność insulinowa, hiperglikemia, zaawansowana glikacja białek, stres oksydacyjny) i gospodarki lipidowej (niekorzystny profil lipidowy, wysoka zawartość silnie aterogennych małych gęstych frakcji lipoprotein o bardzo małej i małej gęstości - sdLDL). Uzupełnieniem tych informacji jest przedstawiony przez Autorkę opis zaburzeń metabolicznych występujących w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby oraz u osób metabolicznie otyłych z prawidłową masą ciała.

W ostatnim rozdziale części przeglądowej Autorka bardzo dokładnie i szczegółowo opisała rekomendacje American College of Sports Medicine (ACSM) i WHO dotyczące charakteru wysiłku fizycznego (trening tlenowy, oporowy, gibkościowy, neuromotoryczny) i jego intensywności dla osób młodych i starszych. Przedstawiła również, opierając się na danych ze znacznej liczby pozycji literaturowych, zmiany wielkości wskaźników antropometrycznych,, czynników charakteryzujących funkcję układu sercowo-naczyniowego, markerów gospodarki węglowodanowej i lipidowej możliwe do uzyskania w wyniku realizowanej aktywności fizycznej.

Na koniec części przeglądowej Autorka przedstawiła główny oraz dodatkowy cel pracy oraz sformułowała szczegółowe cele badawcze obejmujące bardzo szeroki zakres zagadnień przedstawionych w formie 7 pytań badawczych.

W kolejnym rozdziale pracy (*MATERIAŁ I METODY, 9 str.*) Autorka informuje, że badaniami objęto łącznie 203 osoby (98 kobiet i 105 mężczyzn) w różnym wieku i o różnym poziomie aktywności fizycznej, z których wyodrębniono dziesięć podgrup według kryterium płci (kobiety-mężczyźni), wieku (młodzi-starsi) oraz poziomu aktywności fizycznej (zawodnicy, osoby trenujące, osoby aktywne fizycznie, osoby nieaktywne), Jedyną grupą, której nie udało się zachęcić do udziału w badaniach była grupa aktywnych starszych mężczyzn (seniorów). Na podstawie danych dotyczących aktywności fizycznej deklarowanej przez uczestników w kwestionariuszu aktywności fizycznej obliczano średni tygodniowy wydatek energetyczny wyrażony w MET-min/tydzień. Wszystkich uczestników poddano

badaniom antropometrycznym połączonym z badaniem zawartości tkanki tłuszczowej na podstawie pomiaru grubości fałdów skórno-tłuszczowych, dokonano pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz wykonano badania biochemiczne krwi żylnej, obejmujące szeroki zakres parametrów (stężenie glukozy, profil lipidowy, aktywność transaminaz i kinazy kreatynowej, stężenie IL-6). Analiza statystyczna wyników była ukierunkowana na ocenę częstości występowania zespołu metabolicznego i jego poszczególnych komponentów (według definicji IDF) jako czynników ryzyka w każdej z badanych grup oraz na dokonanie analizy porównawczej, międzygrupowej (w grupach według płci i wieku, według częstości występowania jednego lub więcej czynników ryzyka ZesMet) w celu ujawnienia wpływu aktywności fizycznej na ryzyko rozwoju zaburzeń towarzyszących tej patologii.

Bardzo pozytywnie oceniam sposób prezentacji uzyskanych wyników, nie tylko w formie tabel, ale również w formie wykresów przedstawiających częstość występowania pojedynczych komponentów ZesMet, a także częstość występowania jednego lub więcej czynników ryzyka w grupach młodych kobiet, młodych mężczyzn i osób starszych. Dzięki takiej formie prezentacji wyników, czytelnik tego fragmentu dysertacji przedstawionej w bardzo obszernym rozdziale DYSKUSJA, oraz WNIOSKI ma możliwość konfrontowania przedstawionych tam komentarzy i wniosków bezpośrednio z przedstawioną dokumentacją wyników. Również bardzo wysoko oceniam podjęcie przez Doktorantkę (oraz Jej promotora) decyzji o przedstawieniu i przedyskutowaniu w kolejnym rozdziale (KRYTYKA ZESPOŁU METABOLICZNEGO) uwag dotyczących zastrzeżeń do koncepcji zespołu metabolicznego definiowanego według kryteriów przyjętych przez NCEP ATPIII i IDF, nie uwzględniających endokrynnej funkcji tkanki tłuszczowej, zwłaszcza roli adiponektyny i IL-6. Te zastrzeżenia skłoniły Autorkę i Jej Promotora do oceny zmian poziomu IL-6, szkoda, że zabrakło środków (można tak przypuszczać) na wykonanie oznaczeń adiponektyny. Autorka przedstawiła również bardzo interesujący komentarz dotyczący najnowszych wyników badań prowadzonych w kierunku bardziej kompleksowej i wiarygodnej oceny czynników ryzyka zaburzeń metabolicznych na podstawie oceny stanu zapalnego o niskim natężeniu, stresu oksydacyjnego i poziomu endotoksyn produkowanych przez bakterie jelitowe.

Rozpoczynając rozdział DYSKUSJA (52 str.), Autorka przypomniała, że jednym z głównych podejmowanych przez nią problemów było ujawnienie, czy poziom aktywności fizycznej podejmowanej przez kobiety i mężczyzn w różnych grupach wiekowych ma związek z częstością występowania poszczególnych czynników zagrożenia, lub pełnego ryzyka rozwoju ZesMet. Ma to tym większe znaczenie, że wczesna identyfikacja osób zagrożonych, i szybkie wdrożenie działań profilaktycznych, może w sposób skuteczny ograniczyć ryzyko zachorowalności na choroby układu krążenia. I tak w kolejnych podrozdziałach Autorka skoncentrowała się na ocenie częstości występowania zespołu metabolicznego i jego komponentów w grupie zawodników, a następnie u pozostałych uczestników badań, kobiet i mężczyzn, w różnym wieku. Potwierdziła, że częstość występowania ZesMet wzrasta z wiekiem, natomiast korzystny wpływ zwiększonej aktywności fizycznej na obniżenie poziomu ryzyka ZesMet okazał się najbardziej istotny w przypadku osób starszych. Czynnikiem wskazującym w sposób najbardziej trafny ryzyko rozwoju ZesMet był obwód talii, chociaż w grupie zawodników (MZ) nie był on istotnie związany z innymi czynnikami ryzyka .

Bardzo interesujące, lecz zarazem trudne do wytłumaczenia, są dlatego wyniki dotyczące grupy zawodników (MZ), jedynej spośród grup młodych mężczyzn, w której zidentyfikowano osoby (10% całej grupy) z pełnym zespołem metabolicznym (3 czynniki wg kryteriów IDF), podwyższonym BMI (u 94%) i zwiększonym obwodem talii (u 58% badanych), pomimo najwyższej objętości AF (5340 MET-min/tydzień) realizowanej w tej grupie mężczyzn. Korzystną różnicą w stosunku do pozostałych grup młodych mężczyzn była jednak wyższa częstość (53%) występowania prawidłowego ciśnienia krwi u zawodników, w porównaniu do pozostałych grup mężczyzn (tylko u około 30%). W tym kontekście ważną jest obserwacja, że nadciśnienie tętnicze, które było najczęściej obserwowanym czynnikiem ryzyka ZesMet u wszystkich badanych, było ujemnie skorelowane z objętością aktywności fizycznej u najbardziej aktywnych kobiet i zawodnikow. Nie udało się jednak wykazać zależności pomiędzy objętością aktywności fizycznej a wskaźnikami profilu lipidowego ani u mężczyzn, ani u młodych kobiet. Trudny do wytłumaczenia jest w tym kontekście fakt, że średnie wyniki TG były w grupie zawodników wyższe, a HDL-C- niższe od wartości stwierdzonych u pozostałych mężczyzn (w tym również nieaktywnych fizycznie), chociaż jedną z przyczyn może być charakter prowadzonego treningu (sumo, judo, zapasy) i sposób odżywiania w grupie zawodników (MZ). Czy prowadzący badania mogą wykluczyć hipotezę o przyjmowaniu suplementów zawierających sterydy przez osoby zakwalifikowane do tej grupy? Jeżeli nie, to problemu nie uda się rozstrzygnąć na tym etapie, to jest już po zakończeniu eksperymentu. Wyraźny, pozytywny wpływ aktywności fizycznej na profil lipidowy (TG, HDL) i wskaźnik aterogenności (AIP), obserwowano natomiast jedynie w grupach osób starszych, co wyraźnie wskazuje na pozytywny wpływ aktywnego stylu życia na zagrożenie chorobami układu krążenia w tej populacji. Nie potwierdzono jednak istotnej wartości diagnostycznej w rozpoznaniu zaburzeń metabolicznych w rozwoju ZesMet na podstawie oceny aktywności glukozy na czczo, stężenia IL-6 oraz aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST, GGTP), Autorka dyskutuje też o potencjalnej przydatności oznaczenia poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) do wykrycia zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Bardzo starannie przeprowadzona dyskusja tych trudnych do zinterpretowania wyników w odniesieniu do danych ze źródeł literaturowych, pozwala jednak na wnioskowanie, że wysoki poziom aktywności fizycznej jest czynnikiem umożliwiającym redukcję ryzyka związanego z podwyższonym obwodem talii, we wszystkich badanych grupach, za wyjątkiem grupy zawodników.

Pragnę podkreślić, że rozważaniami nad interpretacją swoich wyników zawartymi w dyskusji, Autorka dowodzi swojej doskonałej znajomości podjętej tematyki badawczej, wysokich umiejętności w zakresie interpretowania uzyskanych wyników i swobodnego odnoszenia się do wyników badań opisanych w literaturze .

W kolejnym rozdziale KRYTYKA ZESPOLU METABOLICZNEGO Autorka przedstawiła najnowsze poglądy na temat różnych aktualnie stosowanych kryteriów wykorzystywanych w diagnostyce ZesMet, oraz przydatności oznaczeń parametrów dotyczących endokrynnej funkcji tkanki tłuszczowej, takich jak adiponektyna, białko C-reaktywne, IL6, TNFα, wykonanie testu doustnego obciążenia glukozą (OGTT), a także badanie mikrobioty jelitowej (LPS i zonulina) .

W ostatnim rozdziale rozprawy Autorka przedstawiła WNIOSKI z przeprowadzonych badań, w których odpowiedziała na postawione pytania badawcze.

Podsumowując chciałabym podkreślić, że rozprawa jest przygotowana bardzo starannie zarówno pod względem językowym, jak i dokumentacyjnym. Lektura tej pracy nie jest jednak łatwa, głównie z uwagi na bardzo szerokie spektrum poruszanych zagadnień oraz mnogość analizowanych wyników komentowanych w odniesieniu do bardzo szeroko przywoływanych doniesień literaturowych z 463 prac oryginalnych.

Obowiązkiem recenzenta jest również przedstawienie uwag krytycznych, które wyszczególniam poniżej:

1. Najwięcej wątpliwości budzą wyniki dotyczące młodych mężczyzn, a w szczególności zawodników (grupa MZ), przedstawione powyżej. W podrozdziale 8.1. (*Uczestnicy badań*) –Autorka opisując osoby włączone do tej grupy informuje, że reprezentowali oni *„ciężkie kategorie wagowe w sumo, judo i zapasach"*. Biorąc pod uwagę liczebność tej grupy (n=19) nie można nie zauważyć, że parametry antropometryczne tej grupy są bardzo zróżnicowane (min-max), np. masa ciała 74 do 126 kg, tkanka tłuszczowa 9,4 do 27,1%, nawet aktywność fizyczna 3800 do 7800 MET-min/tydz. Jaki był zatem skład tej grupy? Liczebnie przeważali zawodnicy sumo, czy zapaśnicy? Bardzo różne są też zalecenia żywieniowe i treningowe stosowane w tych grupach. Czy można porównywać wyniki średnie dla tak zróżnicowanej i niejednorodnej grupy? Może bardziej wiarygodnym byłoby wybranie zawodników jednej dyscypliny. Podobne uwagi można również mieć do grupy nieaktywnych mężczyzn (MMN).
2. Kolejna uwaga dotyczy sposobu obliczania zawartości tkanki tłuszczowej w % na podstawie wyników pomiarów fałdów tłuszczowych i zastosowaniu wzoru Durnina. Metoda ta ma pewne ograniczenia, również dyskutowane w literaturze (np. przez Peterson MJ et al. Am J Clin Nutr 2001; 77:1186-91, i innych), ponadto, czy ta metoda może być stosowana u sportowców ?.
3. Ostatnia poważna wątpliwość dotyczy wyników biochemicznych, zwłaszcza profilu lipidowego (o czym już wspominalam)? Czy Autorka może wykluczyć możliwość stosowania przez zawodników z tej grupy „suplementów" zawierających sterydy? (z pewnością w tej grupie istnieje pokusa sięgnięcia po „wspomagacze", w tym również te niedozwolone). Gdyby rzeczywiście zawodnicy z tej grupy, albo ich część przyjmowała sterydy- mogłoby to tłumaczyć, dlaczego parametry profilu lipidowego w tej grupie są gorsze nawet od tych zarejestrowanych w grupie mężczyzn nieaktywnych (MMN). Czy zawodników poddano badaniom kontrolnym w celu wykrycia stosowania dopingu?

Prosiłabym Doktorantkę o ustosunkowanie się do powyższych uwag podczas obrony pracy.

Uwagi końcowe:

Rozprawę doktorską Pani mgr Iwony Piątkowskiej oceniam wysoko, biorąc pod uwagę rzetelnie udokumentowany materiał dowodowy uzyskany z badań obejmujących dużą liczbę uczestników (n=203), szczegółowo przeanalizowany i skomentowany w oparciu o aktualną literaturę przedmiotu (463 cytowane prace), której znajomość pozwoliła Doktorantce na przedstawienie bardzo rzeczowej dyskusji uzyskanych wyników i sformułowania wyważonych wniosków, zawierających odpowiedzi na postawione w pracy pytania badawcze.

Reasumując stwierdzam, że Pani mgr Iwona Piątkowska wykazała się dobrą znajomością teoretycznych podstaw badanych zagadnień oraz umiejętnością rozwiązywania problemów naukowych. Pomimo przedstawionych wyżej pewnych uwag krytycznych stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Iwony Piątkowskiej spełnia warunki ustawowe określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (*Dz.U. Nr 65, poz.595 z późniejszymi zmianami*) oraz w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (*Dz. U. 2016, poz.1586*) i kwalifikuje Doktorantkę do nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk o kulturze fizycznej. W związku z powyższym, z pełnym przekonaniem przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Wychowania Fizycznego Akademii Wychowania Fizycznego w Warszawie wniosek o dopuszczenie Pani mgr Iwony Piątkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie pragnę przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Wychowania Fizycznego AWF w Warszawie recenzowaną dysertację do wyróżnienia, jako pracę bardzo starannie przygotowaną i bardzo rzetelną pod względem naukowym.

Błażejewski