

Prof. dr hab. med. Krzysztof Klukowski
Wydział Fizjoterapii, Olsztyńska Szkoła Wyższa
im. Józefa Rusieckiego
10-243 Olsztyn, ul. Bydgoska 33

Warszawa, 06 kwietnia 2018 r.

Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn.
podpis l.dz. 551
M. Jędrzejewski

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr anal. med. Małgorzaty Marii Łukasik p.t. „Analiza porównawcza laboratoryjnych parametrów układu sercowo-naczyniowego i nerek w cyklu treningowym u triathlonistów”

W świetle fizjologii wysiłku uprawianie triathlonu zaliczone jest do wysiłków ultrawysiłkowych. Z danych literaturowych przedstawionych przez Doktorantkę wynika, że „aktywność sportowa na takim poziomie związana jest bezpośrednio ze wzmożonym zapotrzebowaniem na tlen i czynniki energetyczne, a więc często z przeciążeniem i ograniczeniem wydolności większości układów i narządów, a w konsekwencji – z ogólnym zaburzeniem homeostazy ustrojowej. Szczególnie interesująca wydaje się ocena wydolności układu sercowo-naczyniowego (głównie serca) i powiązanego z nim układu wydalniczego (głównie nerek). Ocenę taką można prowadzić w oparciu o badanie dynamiki stężeń laboratoryjnych wskaźników biochemicznych w obrębie tych układów”. Wyniki dotychczasowych badań są niejednoznaczne. Stąd poznanie dynamiki stężeń wskaźników biochemicznych, u osób uprawiających triathlon, pozwoliłoby lepiej zapobiegać niekorzystnym ostrym i odległym następstwom uprawiania sportu z wysiłkiem zbliżonym do maksymalnego.

Rozprawa doktorska mgr Małgorzaty Łukasik obejmuje ciekawy i ważny problem poznawczy, a wybór tematu wpisuje się w nurt aktualnych badań z zakresu poszukiwania wiarygodnych metod oznaczania parametrów laboratoryjnych dotyczących homeostazy organizmu triathlonistów, co może zredukować potencjalne zagrożenia ich stanu zdrowia i umożliwić świadome sterowanie treningiem sportowym. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (numer uchwały: RNN/135/15/KE). Promotorem rozprawy jest prof.dr hab.n.med.Marek Paradowski, a promotorem pomocniczym dr n.med.Rafał Nikodem Wlazeł.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 99 stron wydruku komputerowego, w tym 78 stron tekstu podstawowego - 3 tabele, 26 rycin (plus 8 stron streszczeń w j. polskim i w j. angielskim, załącznik – 13 stron w tym 64 tabele z wynikami.) oraz 105 pozycji starannie

dobranego i aktualnego piśmiennictwa - w większości w języku angielskim (tylko 9 pozycji w j. polskim)). Tekst główny (bez streszczeń i aneksu) został podzielony na siedem typowych dla prac promocyjnych rozdziałów.

W części teoretycznej wprowadzającej do rozprawy, Doktorantka w sposób poprawny wykorzystuje aktualną literaturę przedmiotu oraz profesjonalnie omawia zagadnienia związane z podjętym problemem badawczym. Podrozdziały wstępu cechuje logiczna konstrukcja i adekwatny do celów rozprawy wybór tematów: 1) Współczesne społeczeństwo a wysiłek fizyczny; 2) Triathlon – dyscyplina sportowa z wysiłkiem wytrzymałościowym; 3) Mięśnie a wysiłek fizyczny; 4) Serce i układ krążenia w wysiłku fizycznym; 5) Nerki – wysiłek fizyczny a homeostaza ustrojowa; 6) Laboratoryjne parametry biochemiczne jako wskaźniki wydolności ustroju w sportach wytrzymałościowych. Odnosząc się do zagadnień poruszonych we wstępie, mam pytanie do Doktorantki. W podrozdziale „1.3.1. Źródła energii dla komórek mięśniowych w trakcie wysiłku” podano, że „przy długotrwałym i intensywnym wysiłku wytrzymałościowym organizm do produkcji energii zaczyna zużywać zmagazynowane w mięśniach i tkance tłuszczowej triglicerydy. W trakcie reakcji katalizowanej przez lipazę lipoproteinową rozpadają się one do glicerolu (włączanego do glukoneogenezy) i wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Beta-oksydacja WKT powoduje powstawanie acetylokoenzymu A, biorącego udział w cyklu Krebsa”. W najnowszych artykułach (Ziemia 2017) zwraca się uwagę „na korzyści wynikające ze wspomagania metabolizmu ciał ketonowych poprzez spożywanie podczas wysiłku napojów zawierających estry ciał ketonowych. Z jednej strony zmniejsza się pozyskiwanie energii z glikolizy i produkcji mleczanu z drugiej zaś dostarczane są substraty dla alternatywnego szlaku metabolicznego jakim jest zwiększenie tempa utleniania tłuszczów (triacylogliceroli) w mięśniach. Wywoływanie takiego stanu metabolicznego podczas ekstremalnego wysiłku, zwłaszcza w sytuacji wyczerpania zasobów energetycznych organizmu może całkowicie zmienić obecnie stosowane strategie żywieniowe”. Co na ten temat sądzi Autorka?

W oparciu o wiarygodne dane literaturowe zawarte we wstępie teoretycznym, mgr Małgorzata Łukasik poprawnie sformułowała założenia poznawcze i określiła cel podstawowy pracy, który zakładał przeprowadzenie badań porównawczych wybranych wskaźników biochemicznych w różnych punktach czasowych (podczas przygotowań treningowych, po zawodach sportowych i po regeneracji) u sportowców amatorów uprawiających triathlon. Rozwiązując cel główny badań Doktorantka sformułowała cztery cele szczegółowe, które uwzględniały dynamikę stężeń wskaźników biochemicznych funkcji serca i nerek. Wymienione cele zawierają ważny aspekt poznawczy, cechuje je logiczna konstrukcja oraz potencjalne wartości aplikacyjne. W przypadku celu nr 3. – „próba wyjaśnienia zaobserwowanych zjawisk”,

uważam, że jest to najtrudniejsze pole do interpretacji złożonych molekularnych mechanizmów adaptacji wysiłkowej. Odnośnie celu szczegółowego nr 4. - cyt., 4. obserwacja wydolności ogólnoustrojowej triathlonistów w całym cyklu treningowym, na podstawie wyników badań laboratoryjnych parametrów oceny ogólnego stanu zdrowia, wykorzystywanych także jako wsparcie w procesie treningowym badanych sportowców” - mam następującą uwagę. W terminologii wysiłku fizycznego nie ma pojęcia wydolność ogólnoustrojowa. Funkcjonuje termin: wydolność fizyczna ogólna jako zdolność do ciężkich i długotrwałych wysiłków fizycznych z udziałem dużych grup mięśniowych i zależna głównie od sprawności funkcji współdziałających w transporcie tlenu z płuc do tkanek (Nazar K.W: Traczyk Zb. red. Słownik Fizjologii Człowieka, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2000, s.231). Stąd proponuję przeredagowanie tego zdania, bowiem Doktorantka nie oceniała wskaźnika V02max.

Metodyka: Ze zgłoszonych wstępnie 134 triathlonistów amatorów, na podstawie wywiadu, przeprowadzonej ankiety i zastosowanych kryteriów doboru do badań ostatecznie do programu badawczego zakwalifikowano grupę 45 mężczyzn w wieku od 28 do 67 lat. Z przyczyn obiektywnych (niewypełnienie programu badań oraz z powodu doznanych chorób) analizie poddano wyniki uzyskane od 38 zawodników. Badania przeprowadzono w 22-tygodniowym cyklu (od 9.02 do 22.08.2015), w sześciu punktach czasowych: na początku 1., 7. i 13. tygodnia okresu treningowego (odpowiednio: T1, T2, T3), na początku 19. tygodnia (T4 okres przedstartowy, na tydzień przed zawodami), bezpośrednio na mecie zawodów Herbalife Ironman 70.3 w Gdyni – 9.08.2015 r. (T5) i po 2-tygodniowym okresie regeneracji (T6). Materiał do badań stanowiły krew pełna, osocze i surowica. Krew w objętości łącznej 15,0 mL pobierano od każdego zawodnika sześciokrotnie. Oznaczano łącznie 32 parametry laboratoryjne: 28 w surowicy (S), 2 w osoczu fluorkowym (O) i 2 z krwi pełnej (K). Dodatkowo wyliczano wartość cholesterolu frakcji LDL (wzór Friedewalda) oraz eGFR. W całym programie badawczym wykonano u 40 zakwalifikowanych triathlonistów łącznie 7 520 oznaczeń ilościowych parametrów laboratoryjnych oraz określono 720 parametrów wyliczanych, przy czym w końcowej analizie z powodu choroby wykluczono wyniki dwóch triathlonistów (rabdomioliza, napadowa nocna hemoglobinuria).

Dobór mężczyzn, zastosowane procedury badawcze oraz nowoczesna aparatura służąca pomiarom wskaźników biochemicznych zostały dobrane właściwie i adekwatnie do celów poznawczych. Przyjęte metody analizy statystycznej zostały zastosowane poprawnie, stosownie do liczebności badanych osób rozkładu zmiennych. Obliczenia zostały wykonane przy pomocy programów Medcalc (wersja 17) i Statistica (wersja 13.1 PL).

Wyniki badań przedstawiono w sposób klarowny w logicznej kolejności przeprowadzonych testów, zestawiając je w czterech podrozdziałach. W pierwszym dokonano analizy zmian ilościowych (dynamika) badanych parametrów w ocenie układu sercowo-naczyniowego i nerek w czasie całego cyklu badawczego. W drugim podrozdziale przeprowadzono ocenę korelacji między oznaczanymi parametrami w cyklu treningowym. W trzecim - dokonano analizy różnic między medianami stężeń w ocenianych podgrupach. Czwarty podrozdział dotyczył opisu dwóch przypadków klinicznych u triathlonistów zakwalifikowanych do badań, ze szczegółowy przedstawieniem przypadku rhabdomyolizy oraz przypadku nocnej napadowej hemoglobinurii. Wyniki badań klinicznych zostały opatrzone stosownymi komentarzami. Doktorantka wyniki badań przedstawiła na 23 czytelnym i kolorowych rycinach oraz w trzech tabelach w tekście głównym oraz w 64 tabelach w załączniku. Interpretacja uzyskanych wyników badań została dokonana w sposób wyczerpujący i kompetentny, z poprawnym wykazaniem zakresu i kierunkowości zmian badanych wskaźników oraz występujących różnic istotnych statystycznie.

Rozdział „Dyskusja” stanowi ważny merytorycznie i wiodący element rozprawy. Na wstępie rozważań merytorycznych Doktorantka wyraźnie zaznacza, że przedmiotem badań była ocena dynamiki wybranych wskaźników laboratoryjnych oznaczanych w 6 punktach czasowych, co dało możliwość śledzenia wydolności ustroju czy wytrenowania przez długi czas w różnych fazach cyklu treningowo-startowego. Dodatkowo wykonywano nie tylko oznaczenia wskaźników laboratoryjnych związanych z realizacją założonych celów badania ale też każdorazowo oceniano ogólny stan zdrowia zawodników. Doktorantka w sposób wyważony i profesjonalny dokonała pogłębionej analizy wyników badań własnych, zestawiając je w sposób logiczny i w kolejności sformułowanych wcześniej zagadnień badawczych i odnosząc je w sposób kompetentny do wyników badań innych autorów. Warto w tym miejscu podkreślić, że na obecnym etapie wiedzy fizjologicznej są to unikatowe badania oceniające dynamikę stężeń markerów sercowych zawodników triathlonu w wielu punktach czasowych, w wielomiesięcznym cyklu treningowym. Stąd nie zawsze Doktorantka miała możliwość odniesienia rezultatów niniejszej pracy do wyników innych badaczy. Mgr M. Łukasik pod koniec dyskusji w sposób wyważony ale zarazem krytyczny odnosi się do uzyskanych wyników badań oraz własnych zamierzeń poznawczych, cyt. „Niestety, nie zrealizowano punktu 3 wyznaczonych celów badania. Pytania zadane w końcowym akapicie wstępu pracy pozostają nadal bez jednoznacznej odpowiedzi i lukę tę wypełniają liczne, nieudowodnione hipotezy”. Podobnie przypomina pytania badawcze czekające na ostateczne rozwiązanie ale stanowiące zarazem możliwość kontynuacji i rozszerzenia badań. Są to

zagadnienia o dużym potencjale poznawczym i aplikacyjnym. Doktorantka zestawiała je w postaci pytań i istniejącej aktualnie wiedzy:

- czy wzrost stężenia *hs-cTnT* u sportowców jest proporcjonalny do wielkości wysiłku (nie ma potwierdzonych i jednoznacznych danych) i krótkotrwały? (zróznicowane dane, na ogół wzrost jest krótkotrwały, trwający do kilku dni) ;
- czy wzrost ten jest obecny w długim czasie i towarzyszy regularnym treningom (u pewnego odsetka badanych osób jest obecny w dłuższym czasie i widoczny już nawet w okresie treningowym) i zawodom? (to pewne: wysokie stężenia *hs-cTnT* występują po pokonaniu dystansu ½ Ironman u kilkudziesięciu a nawet 100% triathlonistów);
- czy wzrost stężenia *hs-cTnT* jest związany z uszkodzeniem/martwicą serca (najprawdopodobniej nie), czy z uszkodzeniem błony komórkowej kardiomiocytów i w następstwie uwalnianiem troponin do krwi? (większość badaczy przychyliła się do tego mechanizmu ich uwalniania);
- czy długotrwały, powysiłkowy wzrost stężeń troponin wiąże się z przeciążeniem i uszkodzeniem serca prowadzącym do jego niewydolności (większość prac na to wskazuje, brak jest jednak na to dowodów z badań prowadzonych długofalowo na dużej populacji).

W podsumowaniu dyskusji Doktorantka zaznacza, że znalezienie odpowiedzi na powyższe pytania pozwoliłoby lepiej zapobiegać potencjalnym, niekorzystnym ostrym i odległym następstwom uprawiania sportu przez osoby uprawiające dyscypliny wymagające znacznego wysiłku fizycznego, a do takich należy triathlon. Mając na uwadze prowadzenie dalszych badań, mam następujące pytanie, czy Autorka uważa za celowe zajęcie się zawodnikami uzależnionymi od biegania (*exercise addiction*)? Jak by się przedstawiały ich wskaźniki biochemiczne w porównaniu do osób niezależnionych od ćwiczeń fizycznych?

Wnioski w liczbie pięciu odpowiadają celom poznawczym i zawierają one istotne walory naukowe i aplikacyjne. Pierwsze trzy wnioski dotyczą układu sercowo-naczyniowego, wniosek czwarty odnosi się do układu wydalniczego (nerek), zaś wniosek piąty dotyczy obu układów zaangażowanych w wysiłek ultrawytrzymałościowy i ma charakter otwarty: cyt.

„5. Można sądzić, że opisane powyżej zmiany w dynamice wskaźników układów sercowo-naczyniowego i wydalniczego są wynikiem długotrwałego, intensywnego wysiłku u triathlonistów podczas całego cyklu badawczego, szczególnie po zakończeniu zawodów. Najprawdopodobniej zaobserwowane zmiany mają charakter przejściowy. Wyjaśnienie przyczyn powstających zmian wymaga dalszych badań”.

Uwaga redakcyjna – w spisie piśmiennictwa w pozycjach nr 29; 62; 75; 92 (autorów polskich) na pierwszym miejscu są wymienione pełne imiona, a potem nazwiska. W pozostałych pozycjach literaturowych są nazwiska na pierwszym miejscu i potem inicjały imion.

Biorąc pod uwagę całość zaplanowanych i wykonanych eksperymentów przez mgr Małgorzatę Łukasik oraz poprawną analizę i interpretację wyników badań, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia niezbędne kryteria ustawowe i wnosi wiele nowych elementów poznawczych i praktycznych do fizjologii wysiłku i medycyny sportowej oraz mieści się w obszarze nauk o zdrowiu. Dotyczy to zwłaszcza monitorowania wskaźników biochemicznych serca i nerek u triathlonistów podczas przygotowania do zawodów, okresu startowego oraz okresu regeneracji. Doktorantka wykazała się dużą umiejętnością wyboru ważnego i aktualnego problemu badawczego, sformułowała poprawnie cel główny i cele szczegółowe oraz zastosowała nowoczesną metodykę badań.

Uwzględniając powyższe dokonania Doktorantki i przedstawione opinie, stawiam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo-Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Małgorzaty Marii Łukasik do dalszych etapów przewodu doktorskiego, a rozprawę przedstawiam do wyróżnienia.



prof. dr hab. med. Krzysztof Klukowski