

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Klaudii Malikowskiej

zatytułowanej:

„Wpływ suplementacji sprzężonym kwasem linolowym na stężenia wybranych adipocytokin oraz parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej u kobiet z nadwagą lub otyłością”,

wykonanej pod kierunkiem Dr hab. n. med. Aleksandry Lisowskiej

w Klinice Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych

I Katedry Pediatrii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Jeszcze kilkanaście lat temu w wielu publikacjach w naszym kraju można było spotkać stwierdzenie, że występowanie nadwagi i otyłości w Polsce jest zdecydowanie niższe aniżeli w innych krajach kultury zachodniej. Ten błogi stan w krótkim czasie uległ zdecydowanej zmianie. Ocenia się, że obecnie, podobnie jak na świecie, w Polsce prawie połowa osób dorosłych charakteryzuje się nadwagą i niemal drugie tyle, otyłością. Epidemia ponadnormatywnego zwiększenia masy ciała dotyka osób w różnym wieku, płci, jest niezależna od statusu ekonomicznego czy miejsca zamieszkania. Bezpośredni związek wykazuje natomiast z nadmierną podażą energii w całodziennej racji pokarmowej i niewielkim jej wydatkowaniem z wysiłkiem fizycznym.

Innym aspektem nadmiernej masy ciała są towarzyszące jej zaburzenia ze strony wszystkich układów organizmu, a co za tym idzie, przyczynia się ona do przedwczesnych śmierci, przewlekłych chorób i, generalnie, cierpienia fizycznego i psychicznego osób z nadwagą i otyłością, w tym wykluczenia społecznego.

Rozpowszechnienie nadwagi i otyłości wśród społeczeństw wysokorozwiniętych stoi w opozycji do ogólnoświatowego trendu kojarzącego szczupłą i wysportowaną sylwetkę ze zdrowiem i sukcesem, a także z atrakcyjnością. Pogłębia to frustrację osób otyłych i tęsknotę za obniżeniem masy ciała. Taki stan rzeczy powoduje, że wiele osób z nadwagą i otyłością poszukuje możliwości obniżenia masy ciała, kierując swoją uwagę na bogato reklamowane, łatwe i przyjemne, sposoby redukcji ponadnormatywnej masy. Przemysł produkujący różnorodne środki spożywcze, używki czy suplementy diety, mające w krótkim czasie spowodować znaczący ubytek masy ciała, bez stosowania zmian nawyków żywieniowych czy sposobu życia, rozkwita w taki sposób, że w naszym kraju choćby sprzedaż tego typu środków w ostatnich latach zwiększyła się wielokrotnie. Podobnie także wzrosła liczba osób udzielających porad w sprawie tzw. „zdrowego żywienia”, które nierzadko obejmuje szybkie, łatwe i przyjemne sposoby redukcji masy ciała. Należy jednak zaznaczyć, że w większości proponowane preparaty czy zabiegi mają co najmniej wątpliwą skuteczność redukcji masy, a niektóre bywają nawet szkodliwe.

Pozytywny wpływ w poprawie gospodarki lipidowej, a także stanu zdrowia człowieka, w tym redukcji tkanki tłuszczowej, wykazują nienasycone kwasy tłuszczowe. Choć składniki te tradycyjnie kojarzone są z olejami roślinnymi, to występują również w produktach zwierzęcych np. olejach rybich czy w tłuszczu mleka przeżuwaczy. W ostatnich latach szczególnym zainteresowaniem badaczy cieszą się sprzężone dieny kwasu linolowego, które potencjalnie wykazują działanie prozdrowotne. Sprzężone kwasy tłuszczowe, choć zidentyfikowane już w latach 30. ubiegłego wieku, od niedawna zaczynają cieszyć się znaczną popularnością suplementacyjną. Sprzężony kwas linolowy, zidentyfikowany w latach 80. XX wieku, początkowo wydawał się środkiem, dzięki któremu nastąpi przełom w walce z nowotworami. Badania na zwierzętach wykazały działanie przeciwnowotworowe, przeciwmiażdżycowe, przeciwzapalne czy przeciwcukrzycowe tego kwasu. Powodował on również redukcję masy ciała, przez zmniejszanie zawartości tkanki tłuszczowej w organizmach zwierząt doświadczalnych. Jedyną kwestią czasu było, kiedy sprzężony kwas linolowy zostanie wykorzystany jako suplement w walce z otyłością. Choć badania na zwierzętach, prowadzone kilka dekad, wydawały się obiecujące, badania z udziałem ludzi nad suplementacją sprzężonym kwasem linolowym bywają niejednoznaczne. Mimo tego trafił on do sprzedaży, jako potencjalnie wpływający na redukcję tłuszczowej masy ciała, zwiększający beztłuszczową masę ciała, a także poprawiający ogólny stan zdrowia suplement polecany sportowcom i osobom otyłym.

Niejednoznaczność wyników badań nad suplementacją sprzężonym kwasem linolowym, szczególnie w aspekcie jego wpływu na gospodarkę lipidową, węglowodanową, jak na całą biochemię organizmu człowieka, powoduje sensowność podejmowania badań



nad tym zagadnieniem. W związku z tym temat przedstawionej do recenzji dysertacji Pani mgr Klaudii Malikowskiej uważam za niezwykle istotny pod względem zarówno poznawczym, ale i, a może przede wszystkim, praktycznym.

STRUKTURA PRACY

Przedstawiona do recenzji praca liczy 101 stron wydruku komputerowego i składa się z 9 rozdziałów, w skład których wchodzi: Wstęp, Cele pracy, Materiał i metodyka, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie (w języku polskim i angielskim), Spis tabel i rycin oraz Piśmiennictwo. Dodatkowo dołączono do pracy wykaz użytych skrótów. W pracy przedstawiono 4 ryciny, z czego 3 wzbogacają wstęp pracy oraz 24 tabele (2 we wstępie), prezentujące w większości wyniki uzyskane w eksperymencie wraz z ich oceną statystyczną. Praca zawiera 288 pozycji źródłowych, dobranych prawidłowo, które w prawie 100% stanowią prace publikowane w czasopismach naukowych, w większości w języku angielskim (ok. 7% prac w języku polskim). Około 50% prac źródłowych zostało opublikowanych w ostatnich 10 latach. Piśmiennictwo zostało opatrzone numerami, które pojawiają się w teście pracy, a sama struktura tej części ułożona jest wg pozycji pojawiających się w teście. Taki układ pozycji piśmiennictwa charakterystyczny jest dla niektórych publikacji naukowych, jednak przy tak znacznej liczbie cytowań utrudniał wgląd w zakres prac oraz poszukiwanie konkretnych autorów, szczególnie, gdy wykorzystywano cytowanie wielokrotnie w różnych częściach monografii. Uwaga ta jednak jest nieistotna w ocenie pracy, a jedynie wyraża upodobanie oceniającego do układu alfabetycznego. Istotne natomiast wydaje się wykorzystywanie umieszczania źródła cytowania na końcu zdania lub myśli, w których zawarta była cytowana treść. Szczególnie w tym drugim przypadku, nie do końca bywa jasne, na której pozycji piśmiennictwa oparte jest dane twierdzenie. Bywa tak, że w długim fragmencie opisującym obserwowane zjawisko brak jest odniesienia literaturowego. Na przykład: str. 22, ostatni akapit, pierwsze zdanie: cyt. „Dane literaturowe wskazują...”; str. 23, ostatnie zdanie: cyt. „Niektóre badania wskazują na brak związku...., podczas gdy inni autorzy wykazali...” (którzy?), str. 24. ostatni akapit, drugie zdanie: cyt. „W badaniach in vitro stwierdzono, iż...” (brak cytowania), itp. Podobnie prowadzona jest narracja części Dyskusja.

Mimo tego, Doktorantka posługuje się swobodnie cytowanymi fragmentami, co świadczy o dobrym opanowaniu zagadnienia poruszanego w rozprawie. Dbłość o szczegóły w redagowaniu pracy świadczy o jakości warsztatu badawczego. Jedyne zauważone błędy redakcyjne dotyczą skrótu IL-6 opisanym jako interleukina-1 (str. 4) (obie interleukiny są wymieniane w tekście) oraz pozycji piśmiennictwa 194 (str. 92).

Praca w całości, jak też jej części, posiadają typowy układ prac dysercyjnych. Praca jest dobrze przygotowana pod względem językowym i stylistycznym. Napisana jest zrozumiale i przejrzysto. Tabele i ryciny zostały wykonane z dużą starannością, w pełni odzwierciedlają uzyskane wyniki. Praca równocześnie wykazuje poprawność w swojej strukturze jeśli chodzi o kolejność rozdziałów oraz ich proporcje.

W pracy zawarto informację o uzyskaniu zgody na protokół badania, wydanej przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

MERYTORYCZNA OCENA PRACY

Przedstawiona do oceny dysercja dotyczy aktualnego zagadnienia z dziedziny dietetyki i nauk medycznych dotyczącego możliwości walki z nadwagą i otyłością przy wykorzystaniu suplementacji sprzężonym kwasem linolowym. Zagadnienie to ma duży potencjał poznawczy i praktyczny.

Tytuł pracy odpowiada jej zawartości.

Pierwszym rozdziałem pracy jest Wstęp, który faktycznie wstępu nie zawiera, a jest to rozdział poświęcony przeglądowi piśmiennictwa. Podzielony jest na 3 podrozdziały, każdy na kilka części tematycznych. Rozdział ten obejmuje 22 strony, w których wykorzystano 193 pozycje piśmiennictwa oraz wzbogacono go o 3 ryciny i 2 tabele. W pierwszym podrozdziale opisano zjawisko otyłości, jej definicje, przedstawiono wybrane metody klasyfikacji, omówiono epidemiologię tej choroby, a także rodzaje i znaczenie tkanki tłuszczowej, gospodarkę lipidową i węglowodanową w organizmie człowieka, wskazując przyczyny powstawania otyłości i jej konsekwencje zdrowotne. W drugim podrozdziale skupiono się na kontrowersjach wokół sprzężonego kwasu linolowego, opisując jego powstawanie, źródła i znaczenie biologiczne. Uznaję ten rozdział za bardzo istotny dla przebiegu procedury badawczej, szczególnie przez określenie obszaru niewiedzy w badaniach nad suplementacją tym składnikiem. W trzecim podrozdziale opisano badania dotyczące wpływu nadwagi i otyłości na wybrane adipocytokiny i grelinę. Wykazano ich znaczenie i rolę dla pobierania pokarmu, dla zjawiska głodu i sytości, a także wskazano na możliwe ich związki z metabolizmem organizmu, a tym samym powiązania z nadwagą i otyłością.

Przeгляд piśmiennictwa w pełni oddaje współczesny pogląd na zagadnienia poruszane w przedstawianych w dysercji badaniach. Swobodne poruszanie się Doktorantki po tematyce świadczy o jej dużym zaangażowaniu i dokładności śledzenia pojawiających się nowych doniesień w światowej literaturze. Na uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka dotarła

także do pierwszych prac naukowych na ten temat, które liczą sobie już ponad 80 lat, co również świadczy o dokładnym zgłębieniu tematyki badań.

Cel pracy został skonstruowany przejrzysto i prosto, w pełni oddaje tezę zawartą w tytule i zakres podjętych badań.

W rozdziale Materiał i metodyka dane zostały podane precyzyjnie i zwięźle. Z dużą dokładnością opisano procedurę naboru osób do badań jak też przedstawiono schemat i zakres badań. Rozdział liczy 9 stron, zawiera 2 tabele i 1 rycinę, podzielony jest na 3 podrozdziały. Pierwszy z nich poświęcony jest projektowi badawczemu i badanej grupie. Po dokładnym opisaniu procedury rekrutacji, kryteriów włączenia i wyłączenia wytypowano 74 kobiety z nadwagą i otyłością, które podzielono na dwie równoliczne grupy, losowo przydzielone do grup badanych otrzymujących suplement lub placebo. Charakterystykę tych populacji przedstawiono przejrzysto w tabeli 3 wykazując zgodność statystyczną między grupami. Zabrakło w tym miejscu wskazania jaki odsetek badanych stanowiły kobiety z nadwagą, jaki z otyłością? Pomocne w takim rozeznaniu mogłoby być zastosowanie dokładniejszej statystyki opisowej (średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego i zakresu wyników), co pozwoliłoby na rozeznanie choćby jaką masę ciała miała najlżejsza uczestniczka badania oraz jak wyglądały rozkłady wyników. Taka sama uwaga dotyczy również tabel w części wynikowej, w których zazwyczaj średnia pojawia się w pierwszej tabeli, a brak jest jej w innych. W tabeli 3 podano także dodatkowo pomiar obwodu bioder, który w badaniach żywieniowych łącznie z obwodem talii służy do wskazania typu otyłości na podstawie wskaźnika WHR (ang. waist to hip ratio). W pracy jednak nie odniesiono się ani do tego wskaźnika, ani do wartości obwodu bioder, biorąc pod uwagę jedynie pomiar obwodu pasa (talii).

Badanie prowadzono 3 miesiące, w czasie których badane dostawały 3g suplementu sprzężonego kwasu linolowego (50:50, mieszaniny izomerów cis-9, trans-11 i trans-10, cis-12), rozłożonego na 6 kapsułek (3x2) dziennie. Jako placebo zastosowano olej słonecznikowy. Schemat procedury przejrzysto przedstawiono na rycinie 4. Wybór stosunku mieszaniny izomerów, jak też ilości stosowanego suplementu, bardzo szczegółowo przedstawiony w przeglądzie piśmiennictwa i w Dyskusji, nie budzi wątpliwości, podobnie jak procedura badania.

Podrozdział 2 tej części opisuje procedurę badań i metody wykorzystane w eksperymencie. Ta część nie budzi zastrzeżeń. Jest opisana szczegółowo, zastosowane są cytowania dotyczące wykorzystanych metod, są one także opisane dokładnie, z uwzględnieniem pochodzenia odczynników chemicznych i testów.



Podrozdział 3 dotyczy wykorzystanych metod statystycznych i oprogramowania komputerowego. Wykorzystane metody dobrane są prawidłowo dla grup wyników odbiegających od rozkładu normalnego.

Rozdział Wyniki podzielony jest zgodnie z grupami uzyskanych wyników. Wyniki prezentowane są w 20 tabelach o podobnej strukturze. Poddano je właściwej analizie statystycznej, której wyniki również zaprezentowano. Przy interpretacji wyników wykazano dużą staranność i wnikliwość. Zwracano czytelnikowi uwagę na istotne elementy pracy i uzyskane zależności. Jedyna uwaga, zaprezentowana powyżej, może dotyczyć różnic w prezentacji poszczególnych tabel, gdzie zazwyczaj podrozdziały tej części zaczynają się tabelą, w której prezentowana jest średnia arytmetyczna i odchylenie standardowe, natomiast w porównaniach dalszych ten parametr nie jest uwzględniany. Tradycyjnie, w publikowaniu pracy, należałoby rozważyć dodanie statystyki opisowej wyników, nawet w przypadku, gdy rozkłady były dalekie od normalności, a tabele ujednoczyć pod względem prezentowanych wyników.

W części Wyniki zabrakło odniesienia się do zmian parametrów antropometrycznych pod wpływem suplementacji sprzężonym kwasem linolowym oraz oceny zmian w sposobie żywienia badanych, które mogły mieć wpływ na przebieg zmian ocenianych w pracy parametrów, tym bardziej, że w kilku miejscach Doktorantka odnosi się do takich wyników zarówno w części Materiał i Metoda, jak w Dyskusji, co świadczy o tym, że takie dane istnieją. W ocenie recenzenta próba znalezienia zależności pomiędzy zmianą składu ciała a parametrami lipidowymi, węglowodanowymi czy greliną i cytokinami znacznie wzbogaciłoby pracę, choć pierwotnie nie ujęto tego zagadnienia w celu. *Nasuwa się więc pytanie, czy suplementacja sprzężonym kwasem linolowym wpłynęła na, opisywane przez Doktorantkę w odniesieniu do cytowanych prac, zmniejszenie masy ciała ogółem i tłuszczowej masy ciała badanych, mimo braku wpływu na parametry oceniane w dysertacji?*

Brak natomiast odniesienia do możliwych zmian w strukturze spożycia badanych i oceny ich sposobu żywienia wydaje się istotnym niedociągnięciem. Suplementacja trwała na tyle długo (3 miesiące), że potencjalnie mogła zająć się z naturalnymi zmianami w sposobie żywienia, choćby związanymi z porami roku, co ewidentnie mogło wpłynąć na oceniane parametry. Jedynie wspomnienie w pracy o poinformowaniu pacjentów, aby nie zmieniali nawyków żywieniowych i poziomu wysiłku fizycznego oraz zapewnienie, iż ten aspekt nie uległ istotnej zmianie wydaje się niewystarczające. W części Materiał i Metody należałoby krótko ująć taką analizę porównawczą, która rozwiałaby wątpliwości.

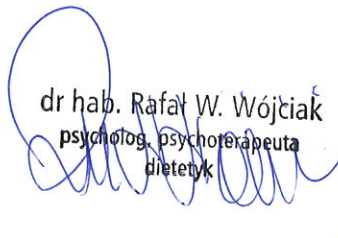
Część Dyskusja podzielona jest podobnie jak część wynikowa na podrozdziały tematyczne. Taki sposób jej prezentowania pozwala na swobodne przechodzenie między uzyskanymi wynikami, a ich interpretacją, i jest godne polecenia. W tej części dokładnie

i z dużą swobodą porównano uzyskane wyniki w pracy z prezentowanymi przez innych badaczy w swoich pracach. Wykazano tu dużą dokładność, zarówno w prezentowaniu tego rozdziału, jak i doborze prac porównawczych oraz omówiono i przedyskutowano, jak też podjęto próbę wyjaśnienia występujących prawidłowości i różnic, znalezionych w cytowaniach. Ta część jest napisana bardzo przejrzysto, a jej czytanie stanowi dobre zakończenie rozważań na temat wpływu suplementacji sprzężonym kwasem linolowym na badane parametry.

Ostatni rozdział pracy stanowi część, w której zaprezentowano wnioski. Są one sformułowane zwięźle i oszczędnie, w całości wynikają bezpośrednio z uzyskanych wyników.

Cała praca wykazuje zwięźłość i poprawność przyjętych założeń i celów, które zostały zrealizowane w pełni. Wyniki mają zarówno charakter poznawczy, jak też praktyczny.

Reasumując uważam, że Doktorantka wykazała umiejętność prawidłowego rozwiązania postawionego problemu badawczego, posługiwania się nowoczesną techniką pracy laboratoryjnej oraz wnikliwej analizy wyników. W pełni spełnia wymogi stawiane w Ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (Dz. U. 2003 nr 65, poz. 595) z późniejszymi zmianami (Dz. U. 2014 poz. 1852, Dz. U. 2015, poz. 1767) i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego I Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Klaudii Malikowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. Rafał W. Wójciak
psycholog, psychoterapeuta
dietetyk