

31.07.2023 Lublin

Dr hab. med. Tomasz Saran  
Klinika Rehabilitacji  
z Oddziałem Rehabilitacji Neurologicznej  
Instytut Medycyny Wsi im. W. Chodźki

## RECENZJA

ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEK. MAŁGORZATY KONECKIEJ

ZATYTUŁOWANEJ „OCENA ZWIĄZKU MIĘDZY ZESPOŁEM METABOLICZNYM I JEGO SKŁADOWYMI  
ORAZ WYBRANYMI PARAMETRAMI BIOCHEMICZNYMI A RYZYKIEM WYSTĘPOWANIA SARKOPENII”

Określenie „zespół metaboliczny” (ang. Metabolic Syndrome – MetS) funkcjonuje w terminologii medycznej od lat 70-tych XX wieku jako współwystępowanie zaburzeń metabolicznych będących niezależnymi czynnikami ryzyka miażdżycy, których oddziaływanie podlega sumowaniu. Ważny przełom nastąpił w roku 1988 za sprawą opracowań Geralda M. Reavena, który podczas wykładu wygłoszonego dla American Diabetes Association zaproponował pogląd, iż oporność na insulinę jest centralnym składnikiem zespołu metabolicznego, który według jego definicji obejmował hiperinsulinamię, dysglikamię, wysoki poziom trójglicerydów, niski poziom cholesterolu HDL i podwyższone ciśnienie krwi. Ta konstelacja nieprawidłowości nie tylko zwiększałyby ryzyko cukrzycy typu 2, ale także byłaby złożonym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, nawet przy braku potwierdzonego rozpoznania cukrzycy typu 2. Co ciekawe, Reaven nie brał pod uwagę otyłości brzusznej, która obecnie jest zaliczana do wiodących kryteriów rozpoznania. Przez pewien czas określano ten zestaw nieprawidłowości jako metaboliczny zespół X, Reaven's syndrome lub zespół polimetaboliczny. Kluczowy związek między nasileniem zespołu metabolicznego, a rozwojem cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych został wykazany w wielu pracach, jeszcze w latach 90-tych. Warto jednak zaznaczyć, że na pewien czas zainteresowanie tym terminem zmniejszyło się jednak obecnie „zespół metaboliczny” powraca do łask wraz z epidemią chorób cywilizacyjnych. Dzieje się tak, ponieważ jego obecność okazała się być powiązana nie tylko z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, co wszechstronnie już udowodniono, ale także z innymi chorobami z kręgu

cywilizacyjnych, takimi jak uszkodzenia mózgu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, nowotwory. Pojęcie zespół metaboliczny przeżywa zatem swoisty renesans jako złożony ale modyfikowalny czynnik ryzyka chorób cywilizacyjnych, pozostając zbiorem stanów klinicznych powiązanych przyczynowo z insulinoopornością. Termin ten jest szczególnie przydatny w analizach z zakresu zdrowia publicznego w obliczu współczesnej epidemii otyłości, zaburzeń odżywiania, przewagi siedzącego trybu życia, starzenia się społeczeństw, demencji, zaburzeń zdrowia psychicznego i współczesnych chorób zakaźnych. O przydatności tego pojęcia świadczy rosnąca z roku na rok ilość publikowanych prac zwłaszcza w ostatnich kilku latach. W bazie Medline znajdziemy tylko za ostatnie 3 lata ponad 2,5 tys tytułów zawierających w tytule frazę „metabolic syndrome”. **Należy zatem uznać, iż temat podjęty przez Autorkę jest prawidłowo sformułowany i wpisuje się w nurt współczesnych badań naukowych.**

Sarkopenia czyli zanik i przebudowa mięśni prowadzące do utraty ich mikrostruktury i funkcji występuje w schorzeniach przewlekłych. Jest ona składową chorób płuc, niewydolności serca, niewydolności nerek i wątroby oraz złośliwych nowotworów. Ponadto, umiarkowana sarkopenia pojawia się w sposób naturalny w trakcie involucji organizmu ludzkiego. Powiązanie sarkopenii z cukrzycą i zespołem metabolicznym jest interesującym tematem współczesnych badań. Jednoznaczny dowód na powiązanie sarkopenii z zespołem metabolicznym przynosi zwłaszcza obszerna analiza Kim i wsp. 2021 przeprowadzona na ponad 13 tys. uczestników w ciągu 5 lat. Autorzy uwzględnili strukturę porównywanych grup i czynniki zakłócające. Badanie to przynosi obserwację iż pomiędzy występowaniem sarkopenii, a ryzykiem zespołu metabolicznego zachodzi powiązanie typu dose-response, dodatkowo niezależne od innych zmiennych. Przyczyny tej zależności nie są do końca zbadane ale można wskazać wiele hipotetycznych patomechanizmów. Przede wszystkim warto nadmienić, że mięśnie szkieletowe są najważniejszym organem metabolicznie zależnym od insuliny i zarazem odpowiadają za około 4/5 klirensu glukozy z osocza. Udowodniono, że zarówno insulinooporność jak i hiperglikemia są przyczynowo powiązane z zanikiem mięśni szkieletowych i obniżoną wydolnością fizyczną. **Wśród patomechanizmów łączących zespół metaboliczny z sarkopenią obecnie wskazuje się na szczególną rolę aktywacji miejscowych procesów zapalnych na co słusznie wskazuje Autorka pracy.** Cytokiny prozapalne takie jak TNF- $\alpha$ , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IL-6, and CRP przyczyniają się do utraty mikrostruktury struktury mięśni szkieletowych. W aktywacji procesów zapalnych ważną rolę odgrywa przebudowa tkanki tłuszczowej w kierunku zwiększenia ilości białych adipocytów kosztem brązowych, a następnie ich zwyrodnienie i następcza aktywacja miejscowa komórek zapalnych. Należy domniemywać, że opisane tu współzależności były znane Autorce przed przystąpieniem do planowania pracy na co wskazuje zestaw parametrów biochemicznych które postanowiła poddać analizie. **W rozdziale WSTĘP Autorka**

wyczerpująco i kompetentnie opisała przyczyny i konsekwencje sarkopenii oraz jej powiązania z zaburzeniami glikemii i deficytem działania insuliny typowym dla zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny został zdefiniowany w oparciu o współczesne wytyczne. Na etapie ewentualnej publikacji wyników sugerowałbym aby wyczerpujący opis sarkopenii był zrównoważony przez równie dokładny opis zespołu metabolicznego.

Założenia badawcze i cele które postawiła sobie Autorka pracy należy uznać trafne a wybór badanych parametrów za dobrze przemyślany. Próba oceny poziomu w miokinin (iryzyny i miostatyny) w zespole metabolicznym jest pomysłem bardzo interesującym i aktualnym na tle danych ze współczesnego piśmiennictwa.

Z rozdziału MATERIAŁY I METODY dowiadujemy się, że uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przed rozpoczęciem badań, a także o tym iż postępowano w pełni zgodnie z wytycznymi dotyczącymi etycznego prowadzenia badań na ludziach. Badaniem zostało objętych 162 pacjentów wybranych w sposób celowy spośród pacjentów pochodzących z 2 placówek podstawowej opieki zdrowotnej na terenie Szczecina. Nie jest to jeszcze badanie wielośrodkowe ale zróżnicowanie badanej populacji zawsze podnosi to jakość uzyskanych obserwacji. W opisie metodyki na Rycinie 2 wyjaśniającej schemat badania brak jest jednoznacznej informacji jak ustalano który pacjent trafia do grupy badanej który do grupy kontrolnej. Można się tego domyślić jednak komunikatywność ryciny mogła by być jeszcze lepsza. Poza tym zastrzeżeniem metodyka badania opisana jest bardzo dobrze i wyczerpująco zwłaszcza warto pochwalić opis analizy laboratoryjnej dla oznaczenia testosteronu, miostatyny, iryzyny i lipoproteiny A.

Do porównań między grupowych w analizie statystycznej zdecydowano się na średnią arytmetyczną zapewne po dokładnej analizie danych przed wykonaniem testów statystycznych. Pomimo tego, że w przypadku niektórych parametrów rozrzut pomiarów był bardzo duży (Tab.3 „miostatyna” - odchylenie standardowe przekracza wartość średniej) udało się w pełni prawidłowo zinterpretować wyniki. **Rozdział WYNIKI jest wyczerpujący, zawiera bardzo liczne porównania międzygrupowe ujęte w czytelne tabele zawierające parametry statystyczne, co jest dużą zaletą pracy.** Do celów ewentualnej publikacji, opisy pod tabelami mogłyby mieć nieco odmienny układ, co ułatwiłoby na jeszcze lepsze czytanie wyników. Dopiero fragment końcowy pod każdą częścią jest w pełni komunikatywny i pozwala w zrozumieć treść opisu tabeli.

**DYSKUSJA ma właściwy układ i zawiera trafne i odpowiednio krytyczne podejście do własnych wyników na tle aktualnego piśmiennictwa.** Autorka odniosła się także do zauważonych rozbieżności wyników własnych w odniesieniu do danych z innych badań na przykład co do stężenia iryzyny u chorych na cukrzycę. **Dyskusja nie zawiera żadnych zbyt daleko idących stwierdzeń, hipotezy są**

**odpowiednio uzasadnione a sposób ich formułowania wskazuje na dojrzałość naukową Autorki.** Komunikatywność tekstu DYSKUSJI w ewentualnej publikacji poprawiłyby odniesienia do własnych tabel zawartych w rozdziale WYNIKI. Byłoby to tym bardziej pożądane, że analizowanych zmiennych jest dość dużo.

WNIOSKI są uzasadnione w uzyskanymi wynikami. Współzależność pomiędzy treścią i układem dyskusji, a wnioskami jest obecna. **Należy docenić fakt, iż Autorka podjęła próbę wskazania na ograniczenia przeprowadzonych przez siebie badań.** Niewymienionym ograniczeniem jest w mojej opinii fakt, że oznaczenia parametrów laboratoryjnych przeprowadzono jednorazowo. Naturalna zmienność w czasie parametrów biochemicznych, które były oznaczane jednokrotnie w grupie badanej i grupie kontrolnej, przy dostępnej liczebności w praktyce nieco osłabia siłę wnioskowania na podstawie zebranych wyników. **Powyższe uwagi nie umniejszają wartości przeprowadzonych badań i wartości rozprawy jako całości. W szczególności należy pochwalić nowoczesną koncepcję badawczą oraz prawidłowo sformułowane i zrealizowane cele.**

Praca lek. Małgorzaty Koneckiej spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr.65, poz. 595 z późn. zm.) Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

31 07 2023

Domasz Saven