

Wrocław, 30 kwietnia 2023 roku

Dr hab. n. med Cyprian Olchowy

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Angeliki Sawickiej
pt. „Wpływ 24-tygodniowej suplementacji L-karnityną i treningu
oporowego na mięśnie szkieletowe oraz wybrane wskaźniki krwi u
kobiet po 65 roku życia”

Realizowanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. o zdr. Roberta Olka oraz
dr hab. n. med. Arkadiusza Szarmacha

Na Wydziale Nauk o Zdrowiu
z Instytutem Medycyny Morskiej i Tropikalnej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

8

Uwagi wstępne

Rozprawa doktorska pani mgr Angeliki Sawickiej pt. „Wpływ 24-tygodniowej suplementacji L-karnityną i treningu oporowego na mięśnie szkieletowe oraz wybrane wskaźniki krwi u kobiet po 65 roku życia” poświęcona została istotnym zagadnieniom zarówno z punktu widzenia naukowego jak i praktycznego. Celem badań prowadzonych przez panią mgr Angelikę Sawicką było badanie interwencji pod kątem ich skuteczności w zapobieganiu procesowi utraty masy i funkcji tkanki mięśniowej w starszym wieku. Temat ten jest ważny z wielu powodów. Po pierwsze nasze społeczeństwo starzeje się. Prognozy Banku Światowego wskazują, że mediana wieku, która w roku 1950 wynosiła 25.8 lat a w 2012 roku wynosiła 38.2 lat, w roku 2050 wyniesie 51 lat. Stąd prowadzenie badań nad procesem starzenia się u ludzi oraz jego konsekwencjami dla zdrowia, organizacji służby zdrowia i gospodarki jest bardzo istotnym problemem. Zatem bardzo pozytywnie oceniam wybór tematu badawczego, gdyż idealnie wpisuje się w obecne potrzeby zdrowotne, a nawet nieco wyprzedza potrzeby, z którymi społeczeństwo będzie się borykać w bliskiej przyszłości.

Jednym z aspektów poruszonych w niniejszej rozprawie jest utrata masy mięśniowej w starszym wieku, co ma wiele negatywnych konsekwencji. U ludzi w podeszłym wieku obserwuje się dysproporcję między syntezą nowych białek mięśniowych, a ich degradacją z przewagą tego drugiego procesu. Utrata masy mięśniowej kompensowana jest przez gromadzenie tkanki tłuszczowej, przez co spadek masy ciała bywa niewielki i niezauważalny dla pacjenta, jego bliskich oraz lekarzy prowadzących. Jednak zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej prowadzi do zwiększonego wydzielania czynników prozapalnych, co wiąże się z przyspieszeniem, tak zwanego procesu immuno-starzenia się. Te negatywne czynniki zakłócają sprawność i dobre funkcjonowanie osób starszych zwiększając ryzyko urazów, niepełnosprawności i zależności od innych.

W związku z powyższym, poszukiwanie interwencji mających na celu zapobieganie utracie masy i funkcji tkanki mięśniowej u osób w starszym wieku jest istotnym celem z punktu widzenia systemu opieki zdrowotnej, opieki geriatrycznej i optymalizacji farmakoterapii osób starszych. W przedstawionej do oceny pracy zbadano wpływ suplementacji L-karnityną i treningu oporowego. Obie interwencje są niskokosztowe i dostępne, a zatem warte uwagi. Organizacji badania towarzyszyło przeprowadzanie systematycznego przeglądu literatury, dzięki któremu maksymalnie wykorzystano dostępną wiedzę do organizacji badania. Przegląd literatury pozwolił również na zidentyfikowanie luk w obecnej wiedzy. Taka organizacja badania ma szczególną wartość w generowaniu nowych

dowodów naukowych. W badaniu wykorzystano również szereg badań antropometrycznych, biochemicznych i ocenę parametrów tkanki mięśniowej.

Autorka we wnioskach podkreśla, że suplementacja L-karnityną nie jest efektywną strategią dla zmiany składu ciała oraz wzrostu masy i siły mięśniowej u zdrowych kobiet po 65 roku życia. Suplementacja L-karnityną zwiększyła natomiast poziom krążącego N-tlenku trimetyloaminy (TMAO) we krwi, co potencjalnie może zwiększać syntezę białek i modulować aktywność ATPazy miozynowej. A zatem praca nie tylko odpowiada na postawione pytania badawcze, ale również wytycza kierunek dalszych badań.

Ocena formalna pracy

Rozprawa doktorska przygotowana przez panią mgr Angelikę Sawicką pod kierunkiem prof. dr hab. n. o zdr. Roberta Olka oraz dr hab. n. med. Arkadiusza Szarmacha liczy 36 stron (bez załączników), włączając w to 61 pozycji piśmiennictwa. Praca jest napisana poprawnym językiem naukowym, który rzeczowo i zwięźle wprowadza w badane zagadnienia i przedstawia wyniki badań. Tekst uzupełnia rycina przedstawiająca miejsce L-karnityny w szlakach metabolicznych zaangażowanych w równowagę białek mięśniowych. Rozprawa doktorska przygotowana została jako cykl trzech prac, jednego przeglądu systematycznego i dwóch prac doświadczalnych, opublikowanych w latach 2018-2022. Wszystkie prace składające się na cykl publikacyjny ukazały się z renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej o wysokich współczynnikach wpływu oraz dużej liczbie punktów MniSW (Nutrients - IF: 4,171; MniSW: 140; Journal of the International Society of Sports Nutrition - IF: 4,832; MniSW: 100; The journal of nutrition, health & aging - IF: 5.285; MNISW: 100). We wszystkich publikacjach składających się na cykl pani mgr Angelika Sawicka jest pierwszym autorem.

Przegląd systematyczny literatury zatytułowany pt.: „The bright and the dark sides of L-carnitine supplementation: a systematic review” podsumowuje i syntetyzuje wiedzę na temat wpływu długotrwałej suplementacji L-karnityną na metabolizm mięśniowy osób zdrowych. Analiza obejmuje artykuły z ostatnich 20 lat, co jest wystarczającym zakresem czasowym, aby wychwycić najważniejsze publikacje naukowe. Dzięki przeglądowi wytypowano 1024 publikacje, z czego 11 włączono do analizy jakościowej. Zidentyfikowane badania oceniały wpływ doustnej suplementacji L-karnityną przyjmowaną przez okres 12 tygodni przez zdrowych ochotników. Istotnym elementem metodologii przeglądu było włączenie do analizy jedynie tych badań, które oparte były na preparatach

jednoskładnikowych z L-karnityną, a nie suplementów wieloskładnikowych, co pozwoliło skupić się na jednym wybranym składniku aktywnym. Każda z prac została przeanalizowana pod kątem podawanej dawki i długości stosowanej suplementacji oraz uzyskanego efektu głównego. Wyniki przeglądu pozwalają wnioskować, że zastosowanie odpowiedniego protokołu suplementacyjnego, czyli połączenia L-karnityny ze związkami regulującym poziom insuliny we krwi, może wpływać na zmiany metaboliczne, a to z kolei na poprawę siły i masy mięśni. Z powodu niskiej biodostępności L-karnityny, suplementacja powinna być stosowana co najmniej przez okres 3 miesięcy.

Część doświadczalna badania została przedstawiona w dwóch pracach oryginalnych. Pierwszy etap badań przedstawiono w publikacji pod tytułem „L-carnitine supplementation in older women. A pilot study on aging skeletal muscle mass and function”. W badaniu wzięło udział 20 kobiet powyżej 65 roku życia. Badanie było randomizowane: połowa uczestniczek otrzymywała L-karnitynę w dawce 1500 mg/dobę, a druga połowa placebo. Czas trwania badania wynosił 6 miesięcy. Po 24 tygodniach w grupie z interwencją zaobserwowano wzrost stężenia wolnej karnityny we krwi. Nie zaobserwowano zmian w zakresie masy i składu ciała oraz siły mięśni prostowników i zginaczy kolana. Badane parametry biochemiczne również nie uległy istotnym zmianom.

Wyniki drugiego etapu badań przedstawiono w publikacji po tytule „L-Carnitine Combined with Leucine Supplementation Does Not Improve the Effectiveness of Progressive Resistance Training in Healthy Aged Women”. W tym etapie grupę badawczą podzielono losowo na trzy grupy – dwie grupy otrzymujące 1000 mg L-karnityny w połączeniu z 3000 mg leucyny lub 4000 mg leucyny oraz grupę kontrolną bez suplementów. Wszystkie grupy były poddawane regularnemu treningowi siłowemu przez cały okres trwania badania, czyli przez 6 miesięcy. Do zestawu badań z badania pilotażowego dołączono wolumetrię uda oraz pomiary 1RM (ang. one repetition maximum, test jednego maksymalnego powtórzenia). Testy biochemiczne obejmowały pomiar stężenia całkowitej karnityny, dekoryny, miostatyny, IGF-1 oraz TMAO. Wyniki badań wskazują na pozytywny wpływ treningu na wiele parametrów, w tym masy i siły mięśniowej oraz maksymalnego momentu siły w testach siły izokinetycznej prostowników stawu kolanowego. Jednak badane protokoły suplementacji nie różnicowały tych wyników. Zaobserwowano, że połączenie treningu z suplementacją L-karnityną zwiększyło istotnie poziom TC i poziom TMAO.

Układ rozprawy doktorskiej

21

Układ przedstawionej rozprawy doktorskiej pani mgr Angeliki Sawickiej jest zgodny z wytycznymi przyjętymi dla tego typu opracowań. Praca wyróżnia się zwięzłością opracowania, systematycznym podejściem do analizowanego tematu i przejrzystością prezentacji wyników. Układ rozprawy doktorskiej oparty jest na podziale na wprowadzenie, przedstawieniu celów badań, prezentacji materiału i metod, przedstawieniu cyklu publikacji oraz przedstawieniu wniosków z całego cyklu. Ponadto rozprawa zawiera spis treści, streszczenia w języku polskim i angielskim, listę skrótów, wykaz referencji i wykaz prac cyklu.

Wprowadzenie przedstawia zagadnienia związane z przedmiotem i celami rozprawy doktorskiej. Doktorantka omawia rolę sprawności fizycznej w badanej populacji, czyli wśród osób starszych. Omawia rolę masy mięśniowej, zależności pomiędzy ilością tkanki mięśniowej i tłuszczowej oraz czynniki potencjalnie wpływające na ich równowagę, czyli cząsteczki bioaktywne uwalniane z tkanki tłuszczowej oraz czynniki prozapalne, L-karnitynę i leucynę. **Cele rozprawy doktorskiej** odnoszą się do przedstawionych we wstępie luk w obecnej wiedzy, a zatem praca ma duże walory poznawcze. Zostały one prawidłowo sformułowane. Rozdział **materiały i metody** przedstawia konstrukcję projektu badawczego i metody wykorzystane w badaniu. Prawidłowo została przedstawiona grupa badawcza i dwuetapowy projekt badania. Warto podkreślić, że przydział ochotników do grup miał charakter losowy. Randomizacja podnosi znacząco jakość badania. Metody pracy zawierają również inne elementy, które podnoszą jakość dowodów naukowych. W pierwszym etapie przeprowadzono analizę składu ciała (przy użyciu metody spektroskopowej bio-impedancji – InBody), pomiar siły prostowników i zginaczy kolana (przy pomocy platformy dynamometrycznej Biodex System 4 Pro) oraz oznaczenie poziomu czynników prozapalnych, stężenie wolnej karnityny oraz IGF-1 we krwi żyłnej. W drugim etapie zbadano wolumetrię uda skanerem rezonansu magnetycznego - skaner 1,5 Tesli Magnetom Aera (Siemens) oraz o pomiary 1RM (ang. one repetition maximum, test jednego maksymalnego powtórzenia). Analiza próbek krwi obejmowała ocenę stężenia całkowitej karnityny, dekorony, miostatyny, IGF-1 oraz TMAO. Są to metody uznane i wiarygodne. Najważniejsze **wyniki badań** przedstawiono jako podsumowanie publikacji cyklu. **Wnioski z cyklu publikacji** sformułowane są prawidłowo i w oparciu o przeprowadzone badania.

Podsumowanie

Podsumowując, w mojej opinii recenzowana rozprawa doktorska mgr Angeliki Sawickiej pt. „Wpływ 24-tygodniowej suplementacji L-karnityną i treningu oporowego na mięśnie szkieletowe oraz wybrane wskaźniki krwi u kobiet po 65 roku życia” spełnia wymogi Art. 187 Ustawy *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* z dnia 20 lipca 2018r. (Dz. U. z dnia 2020r. poz. 85 z późn. zm. .Stąd wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki o Zdrowiu Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie doktorantki mgr Angeliki Sawickiej do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę nowatorskie elementy poznawcze w recenzowanej pracy doktorskiej, zastosowanie obiektywnych technik badawczych, potencjalne znaczenie praktyczne uzyskanych wyników, jak również dorobek naukowy i przebieg dotychczasowej kariery naukowej i pracy zawodowej pani mgr Angeliki Sawickiej, z dużą przyjemnością zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej.

Z poważaniem,
Kierownik Medyczny
Starmedica - Centrum Diagnostyki Obrazowej
w Legnicy
dr hab. n. med. Cyprian Olchowy
specjalista radiologii i diagnostyki obrazowej

