

KOMENTARZ DO ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł: „Porównanie wpływu wysiłku wytrzymałościowego i wytrzymałościowo-siłowego na wybrane parametry antropometryczne i biochemiczne u kobiet z otyłością brzuszną”

Doktorant: lek. Damian Skrypnik

Promotor: prof. dr hab. Danuta Pupek-Musialik

Rozprawa na podstawie cyklu trzech publikacji:

1. Effects of Endurance and Endurance Strength Training on Body Composition and Physical Capacity in Women with Abdominal Obesity

Autorzy: Damian Skrypnik, Paweł Bogdański, Edyta Mądry, Joanna Karolkiewicz, Marzena Ratajczak, Jakub Kryściak, Danuta Pupek-Musialik, Jarosław Walkowiak

Obesity Facts. 2015; 8(3): 175-187. doi: 10.1159/000431002.

Impact Factor: 2.400 ; punktacja MNiSW: 20

2. Effects of endurance and endurance- strength exercise on biochemical parameters of liver function in women with abdominal obesity

Autorzy: Damian Skrypnik, Marzena Ratajczak, Joanna Karolkiewicz, Edyta Mądry, Danuta Pupek-Musialik, Rita Hansdorfer-Korzon, Jarosław Walkowiak, Hieronim Jakubowski, Paweł Bogdański

Biomedicine & Pharmacotherapy. 2016; 80: 1-7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.02.017.

Impact Factor: 2.326 ; punktacja MNiSW: 25

3. Effects of endurance and endurance–strength exercise on renal function in abdominal obese women with renal hyperfiltration: A prospective randomized trial

Autorzy: Monika Szulińska, Damian Skrypnik, Marzena Ratajczak, Joanna Karolkiewicz, Edyta Mądry, Katarzyna Musialik, Jarosław Walkowiak, Hieronim Jakubowski, Paweł Bogdański

Biomedical and Environmental Sciences. 2016; 29(10): 706-712. doi: 10.3967/bes2016.095

Impact Factor: 1.906 ; punktacja MNiSW: 25

Wstęp

Światowa Organizacja Zdrowia określiła otyłość jako najbardziej zaniedbany problem zdrowia publicznego [1]. Otyłość dotyczy 500 milionów ludzi na całym świecie [2]. BMI przekraczające 35 kg/m^2 w 20-tym roku życia skraca przewidywaną długość życia o 13 lat [3]. W samych tylko Stanach Zjednoczonych otyłość jest przyczyną ponad 300 000 zgonów rocznie, a koszty jej leczenia przekraczają w tym kraju 9,1% rocznych nakładów na opiekę zdrowotną. Główną przyczyną zgonów pacjentów z otyłością są choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca typu 2 i niektóre nowotwory [4,5].

Otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (NAFLD- nonalcoholic fatty liverdisease) - patologii wynikającej ze zwiększonej akumulacji lipidów w wątrobie [6]. NAFLD dotyka około 30% dorosłych i 9,6% dzieci w skali światowej. Schorzenie to jest w sposób niezależny powiązane z występowaniem zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 i chorób sercowo-naczyniowych [7]. Aktywność osoczowej aminotransferazy alaninowej (ALT- alanine aminotransferase) - biochemicznego markera dysfunkcji wątroby, którego stężenie wzrasta w NAFLD, koreluje z obecnością takich patologii jak insulinooporność, dyslipidemia, miażdżycza tętnic wieńcowych i nadciśnienie tętnicze. Stężenie ALT w osoczu jest niezależnym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [8].

BMI (body mass indeks- wskaźnik masy ciała) jest drugim, zaraz po białkomoczu, wskaźnikiem ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESRD- end-stage renal disease) [2,9]. Do przyczyn choroby nerek związanej z otyłością zalicza się obecność glomerulopatii związanej z otyłością (ORG- obesity related glomerulopathy) i obecność depozytów tłuszczu w nerkach zaburzających hemodynamikę i wewnętrzną regulację funkcji nerki [10,11]. Rozpowszechnienie ESRD w grupie osób z prawidłową masą ciała wynosi około 10 na 100 000, natomiast w grupie chorych z $\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$ rośnie do 108 na 100 000, niezależnie od ciśnienia tętniczego i współwystępującej cukrzycy. Wykazano, że mikroalbuminuria i podwyższony wskaźnik albumina/kreatynina (ACR- Albumin/Creatinine Ratio) są niezależnymi czynnikiemami ryzyka sercowo-naczyniowego [12,13].

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (AHA- American Heart Association) oraz Europejskie Towarzystwo Badań nad Otyłością (EASO- European Association for the Study of Obesity), Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego (ESH- European Society of Hypertension) i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC- European Society of Cardiology) rekomendują zmniejszenie masy ciała i trening fizyczny u pacjentów otyłych

celem redukcji czynników ryzyka kardiometabolicznego takich jak zespół metaboliczny, insulinooporność, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i przewlekły stan zapalny [14,15,16].

Międzynarodowe wytyczne dotyczące terapii nadmiernej masy ciała odnoszą się przede wszystkim do komponenty wytrzymałościowej wysiłku fizycznego i poświęcają niewiele miejsca komponente siłowej treningu. Dotychczas nie uzyskano wiarygodnych danych naukowych pochodzących z badań randomizowanych jednoznacznie wskazujących na przewagę określonego typu wysiłku fizycznego w leczeniu otyłości i wynikającej z niej zaburzonej czynności wątroby i nerek. Powyższy stan rzeczy dodatkowo komplikują doniesienia o odmiennej reakcji na wysiłek fizyczny kobiet i mężczyzn, które uzasadniają potrzebę opracowania odrębnych zaleceń dla obu płci [17,18]. W związku z tym do niniejszego badania włączono grupę kobiet z otyłością brzuszną, co umożliwiło określenie wpływu porównywanych typów wysiłku fizycznego u tej płci.

Nowatorski charakter pracy wynika z jej unikatowego porównawczego podejścia do kwestii zastosowania różnych rodzajów wysiłku fizycznego w terapii otyłości i jej powikłań wątrobowych i nerkowych, które nie było obecne we wcześniejszych badaniach o tej tematyce. Wyniki pracy mogą w przyszłości posłużyć do aktualizacji wytycznych dotyczących wyboru optymalnego modelu treningu fizycznego w terapii otyłości. Dodatkowymi atutami badania są: wysoki, przekraczający 85%, współczynnik udziału pacjentek w interwencji (compliance ratio); szeroki zakres parametrów poddanych analizie w obu badanych grupach; rygorystyczne kryteria włączenia i wykluczenia z badania umożliwiające wyeliminowanie wielu czynników zakłócających jego przebieg i mogących negatywnie wpłynąć na wiarygodność wyników.

Problem badawczy

Porównanie wpływu trzymiesięcznego treningu wytrzymałościowego i trzymiesięcznego treningu wytrzymałościowo-siłowego na: wybrane parametry antropometryczne; wybrane parametry składu ciała; wybrane parametry wydolności fizycznej i układu krążenia; wybrane parametry funkcji wątroby oraz wybrane parametry funkcji nerek u kobiet z otyłością brzuszną.

Materialy i metody

Od wszystkich uczestniczek badania pobrano pisemną, poinformowaną zgodę na udział w badaniu. Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (numery zgód: 1077/12 z dnia 06-12-2012r.; nr 753/13 z dnia 05-09-2013r. oraz 1095/16 z dnia 10-11-2016r.). Spośród 163 wyselekcjonowanych pacjentek Poradni Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu do badania włączono 44 kobiety.

Kryteria włączenia były następujące: 1) udzielenie przez pacjentkę pisemnej poinformowanej zgody; 2) wiek 18-65 lat; 3) otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); 4) obwód pasa $> 80 \text{ cm}$; 5) zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie ustalona metodą bioimpedancji elektrycznej $\geq 33\%$; 6) stabilna masa ciała w ciągu miesiąca od włączenia do badania (dopuszczalne odchylenie $\pm 1 \text{ kg}$). Kryteria wyłączenia były następujące: 1) wtórna postać otyłości lub wtórna postać nadciśnienia tętniczego; 2) cukrzyca typu 2; 3) choroba wieńcowa w wywiadzie; 4) udar mózgu lub przejściowy epizod niedokrwienności w wywiadzie; 5) niewydolność serca; 6) istotne klinicznie zaburzenia rytmu serca; 7) czynna choroba nowotworowa; 8) stosowanie suplementów diety w ciągu 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania; 9) źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (średnie ciśnienie tętnicze skurczowe $> 140 \text{ mm Hg}$ i/lub średnie ciśnienie tętnicze rozkurczowe $> 90 \text{ mm Hg}$) w ciągu miesiąca poprzedzającego włączenie do badania i/lub konieczność modyfikacji leczenia hipotensyjnego w ciągu trzech miesięcy poprzedzających włączenie do badania; 10) zaburzenia lipidowe wymagające włączenia farmakoterapii w ciągu trzech miesięcy poprzedzających włączenie do badania lub w trakcie badania; 11) istotne klinicznie zaburzenia czynności nerek, wątroby lub tarczycy; 12) istotny klinicznie ostry lub przewlekły proces zapalny w obrębie dróg oddechowych, układu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub w obrębie jamy ustnej, gardła, zatok przynosowych, choroby tkanki łącznej lub choroby reumatyczne; 13) infekcja w wywiadzie w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania; 14) uzależnienie od nikotyny, alkoholu lub narkotyków; 15) ciąża w chwili włączania do badania lub poród w wywiadzie w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do badania; 16) laktacja w chwili włączania do badania lub w ciągu trzech miesięcy przed włączeniem do badania; 17) i/lub jakikolwiek inny stan, który w opinii badaczy mógłby sprawić, że badanie mogłoby wpłynąć negatywnie na stan zdrowia pacjentki lub który mógłby ograniczyć obiektywizm badania lub ograniczyć skuteczność interwencji. Wystąpienie

któregokolwiek z powyższych kryteriów wyłączenia w trakcie trwania badania skutkowało natychmiastowym wykluczeniem uczestniczki w dalszym udziale w badaniu.

Badanie zostało zaprojektowane jako badanie prospektywne z randomizacją. Pacjentki zostały podzielone losowo do dwóch grup o równej liczebności: A i B. Obie grupy poddano trzymiesięcznemu treningowi fizycznemu: grupę A treningowi wytrzymałościowemu, grupę B treningowi wytrzymałościowo-siłowemu o porównywalnym obciążeniu. Uczestniczki zostały poproszone, aby poza zastosowanym treningiem utrzymały poziom wysiłku fizycznego oraz dietę, jakie stosowały przed włączeniem do badania.

Trening fizyczny odbywał się 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące w profesjonalnie wyposażonej siłowni. Odbyło się 36 sesji treningowych dla każdej grupy. Grupę A poddano treningowi wytrzymałościowemu na cykloergometrach rowerowych. Sesja treningowa składała się z 5-cio minutowej rozgrzewki o niskiej intensywności (50-60% tętna maksymalnego), 45-cio minutowego treningu właściwego o intensywności 50-80% tętna maksymalnego, 5-ciu minut pedałowania bez obciążenia oraz 5-ciu minut zamykających ćwiczeń oddechowych i rozciągających o niskiej intensywności. Grupę B poddano treningowi mieszanemu wytrzymałościowo-siłowemu składającemu się z 5-cio minutowej rozgrzewki o niskiej intensywności (50-60% tętna maksymalnego), komponenty siłowej, komponenty wytrzymałościowej, 5-ciu minut pedałowania bez obciążenia oraz 5-ciu minut zamykających ćwiczeń oddechowych i rozciągających o niskiej intensywności. Komponenta siłowa treningu mieszanego składała się z 20-tu minut ćwiczeń z gryfem sztangi i piłką gimnastyczną. Bezpośrednio po komponencie siłowej treningu mieszanego miała miejsce komponenta wytrzymałościowa składająca się z 25-ciu minut treningu na cykloergometrze rowerowym o intensywności 50-80% tętna maksymalnego.

Przed rozpoczęciem treningu oraz po jego zakończeniu- po 3 miesiącach, przeprowadzono: pomiary antropometryczne (masa ciała, BMI, obwód talii, obwód bioder); analizę składu ciała (zawartość tkanki tłuszczowej i beztłuszczowej) metodą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA- dual-energy X-ray absorptiometry); pomiary wybranych parametrów wydolności fizycznej w stopniowanym teście wysiłkowym (GXT- graded exercise test) i pomiary wybranych parametrów układu krążenia. Przed rozpoczęciem treningu oraz po jego zakończeniu- po 3 miesiącach, pobrano próbkę krwi żyłnej na czczo oraz moczu porannego. We krwi żyłnej oznaczono stężenie wybranych parametrów funkcji wątroby (ALT- aminotransferaza alaninowa; AST- aminotransferaza asparaginianowa; GGT- gamma-glutamylotransferaza; bilirubina całkowita, bilirubina

bezpośrednia, bilirubina pośrednia; ALP- fosfataza alkaliczna) oraz wybranych parametrów funkcji nerek (kreatynina); natomiast w moczu porannym oznaczono stężenie wybranych parametrów funkcji nerek (kreatynina w moczu, albumina w moczu); następnie na podstawie pozyskanych wyników obliczono filtrację kłębuszkową (GFR- Glomerular Filtration Rate) oraz wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Wyniki

W wyniku procesu selekcji przeprowadzonego w Poradni Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu wytypowano 163 potencjalne pacjentki. 119 z nich wykluczono ze względu na obecność kryteriów wyłączenia. 44 pacjentki spełniające wszystkie kryteria włączenia i nieposiadające kryteriów wyłączenia poddano randomizacji do grupy A i B. Każda z grup składała się z 22 pacjentek. 1 pacjentkę z grupy A oraz 5 pacjentek z grupy B wyłączono z badania po dokonaniu randomizacji ze względu na zbyt niski (< 70%) udział w interwencji. 38 pacjentek ukończyło badanie: 21 z grupy A oraz 17 z grupy B, i zostało poddanych analizie statystycznej. Współczynnik udziału w interwencji (compliance ratio) pacjentek poddanych analizie statystycznej wynosił 86,4%. Przed rozpoczęciem treningu badane grupy nie różniły się między sobą pod względem przeanalizowanych parametrów antropometrycznych, parametrów składu ciała, wydolności fizycznej, funkcji układu krążenia, funkcji wątroby i nerek.

Oba zastosowane programy treningowe doprowadziły do istotnego spadku: masy ciała, BMI, obwodu pasa, obwodu bioder, zawartości tkanki tłuszczowej. W grupie B zaobserwowano istotny przyrost beztłuszczowej masy ciała, którego nie zarejestrowano w grupie A. Oba typy treningu doprowadziły do wzrostu szczytowego poboru tlenu (VO_{2peak} - peak oxygen uptake), pracy maksymalnej (WR_{max} - maximal work rate), czasu do wyczerpania (TTE- time to exhaustion) oraz pracy na progu tlenowym (WR_{VT} - work rate at ventilatory threshold). Czynność serca na progu tlenowym (HR_{VT} - heart rate at ventilatory threshold) wykazała tendencję wzrostową w obu grupach, jednak zarejestrowana zmiana nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Oba programy treningowe doprowadziły do spadku spoczynkowej czynności serca, spoczynkowego ciśnienia tętniczego skurczowego, spoczynkowego ciśnienia tętniczego rozkurczowego oraz wysiłkowego ciśnienia tętniczego rozkurczowego. Wysiłkowa czynność serca w obu grupach wykazała nieistotną statystycznie tendencję wzrostową, natomiast wysiłkowe ciśnienie tętnicze skurczowe wykazało nieistotne

statystycznie tendencje: w grupie A- wzrostową, natomiast w grupie B- spadkową. W zakresie wyżej opisanych parametrów antropometrycznych, parametrów składu ciała, wydolności fizycznej i funkcji układu krążenia nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami na skutek zastosowanych programów treningowych.

Stężenie ALT oraz AST w surowicy krwi wykazały nieistotne statystycznie tendencje: wzrostową w grupie A oraz spadkową w grupie B. Stężenie GGT w surowicy krwi spadło w obu grupach. Stężenie bilirubiny pośredniej w surowicy krwi spadło w grupie B. Nie zarejestrowano zmiany stężenia bilirubiny pośredniej w grupie A, jak również bilirubiny bezpośredniej, bilirubiny całkowitej i ALP w obu grupach. Pomiędzy grupami A i B zarejestrowano istotną statystycznie różnicę pod względem stężenia w surowicy krwi ALT i AST w wyniki zastosowanego treningu. Pod względem pozostałych przeanalizowanych parametrów funkcji wątroby badane grupy po zakończeniu interwencji nie różniły się między sobą. Wykryto silną pozytywną korelację pomiędzy stężeniem w surowicy krwi bilirubiny pośredniej a masą ciała i BMI w grupie B.

W obu badanych grupach przed rozpoczęciem interwencji zarejestrowano relatywnie wysoki GFR, w grupie A sięgający $130 \text{ ml/min/1.73m}^2$, a w grupie B przekraczający $130 \text{ ml/min/1.73m}^2$, co wskazywało na obecność hiperfiltracji kłębuszkowej u badanych kobiet. W obu badanych grupach w wyniku zastosowanego treningu zarejestrowano istotny statystycznie wzrost stężenia kreatyniny w surowicy krwi, który przełożył się na istotny statystycznie spadek GFR, zarówno w grupie A, jak i grupie B, poniżej $130 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Wzór MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula), służący do obliczania GFR, nie uwzględnia masy ciała pacjenta i fałszywie zaniża GFR u osób otyłych. W związku z tym w niniejszej pracy do obliczania GFR i stwierdzenia obecności hiperfiltracji kłębuszkowej zastosowano przede wszystkim wzór CG (Cockcroft–Gault) uwzględniający masę ciała. Zarejestrowany w niniejszej pracy istotny spadek GFR poniżej progu hiperfiltracji kłębuszkowej przełożył się na spadek ryzyka ORG. W grupie B zaobserwowano wzrost stężenia w moczu kreatyniny i albuminy (stężenie albuminy w moczu nie przekroczyło jednak progu albuminurii), zmiany tej nie zarejestrowano w grupie A. ACR w obu badanych grupach nie uległ zmianie pod wpływem zastosowanej interwencji. Nie wykryto istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie przeanalizowanych parametrów funkcji nerek pod wpływem badanych programów treningowych.

Najważniejsze wnioski

Oba trzymiesięczne treningi- wytrzymałościowy i wytrzymałościowo-siłowy wywierają pozytywny i porównywalny wpływ na parametry antropometryczne; skład ciała; wydolność fizyczną i funkcję układu krążenia u kobiet z otyłością brzuszną.

Trzymiesięczny trening wytrzymałościowo-siłowy wpływa korzystniej na funkcję wątroby u kobiet z otyłością brzuszną niż trzymiesięczny trening wytrzymałościowy.

Oba trzymiesięczne treningi- wytrzymałościowy i wytrzymałościowo-siłowy wywierają pozytywny i porównywalny wpływ na funkcję nerek u kobiet z otyłością brzuszną i hiperfiltracją kłębuszkową.

Ograniczenia pracy

Największym ograniczeniem badania jest relatywnie niewielka ilość pacjentek włączona do interwencji. Główną tego przyczyną były bardzo rygorystyczne kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Kryteria te pozwoliły jednak dobrać możliwie homogeną grupę badaną, w której pacjentki nie były obciążone schorzeniami, które mogły istotnie negatywnie wpłynąć na jakość badania i obiektywizm wyników.

W przygotowaniu są kolejne publikacje naukowe powstałe na podstawie przeprowadzonego badania.

Słowa kluczowe

Otyłość, wysiłek fizyczny, skład ciała, funkcja wątroby, funkcja nerek