Dr hab. n. med. Anna Jamroz-Wiśniewska
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 10.12.2021

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Klimiuk pt. „Całkowity status antyoksydacyjny i stężenie wybranych pierwiastków u osób z chorobą Alzheimera"

Choroba Alzheimera jest najczęstszą postacią otępienia, związaną z procesami neurodegeneracji oraz ze stresem oksydacyjnym, odgrywającym istotną rolę w jej patogenezie. Wraz z czasem trwania choroby u pacjentów z chorobą Alzheimera dochodzi do zaburzeń odżywiania, nierzadko – do niedożywienia. Zastosowanie właściwej diety może być ważnym czynnikiem w zapobieganiu rozwoju choroby Alzheimera, jak i zaburzeń jej towarzyszących. Dlatego też podjęcie tematyki badawczej dotyczącej czynników żywieniowych, całkowitego statusu antyoksydacyjnego i stężenia wybranych pierwiastków u osób z chorobą Alzheimera należy uznać za w pełni uzasadnione.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma klasyczny układ, z podziałem na rozdziały, jak wstęp, założenia i cel pracy, materiał i metodyka badań z analizą statystyczną, wyniki badań, omówienie wyników i dyskusja oraz osiem wniosków końcowych. Wstęp poprzedza wykaz skrótów.

W pierwszej części Wstępu Doktorantka podała definicje otępienia, zgodnie z klasyfikacją ICD-10 i DSM-IV/DSM-V oraz podała kryteria diagnostyczne choroby Alzheimera. Opisała patogenezę choroby, która była przedmiotem jej badań, diagnostykę oraz patomechanizm jej rozwoju. Scharakteryzowała przebieg choroby Alzheimera z podziałem na trzy fazy. Opisała chorobę Alzheimera o wczesnym i późnym początku oraz jej warianty. Następnie podała

różnicowanie zespołów otępiennych. W dalszej kolejności Autorka opisała leczenie i profilaktykę choroby Alzheimera.

Następnie przedstawiła rolę stresu oksydacyjnego w rozwoju choroby Alzheimera. Kolejno zajęła się znaczeniem składników odżywczych w potencjalnym łagodzeniu zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera dokonując przeglądu piśmiennictwa dotyczącego roli nasyconych kwasów tłuszczowych, kwasu eikozapentaenowego, kwasu dokozaheksaenowego, fosfolipidów (lecytyna, cholina), urydyny, witamin E, C, B12, kwasu foliowego, witamin B6, D, polifenoli oraz właściwości prozdrowotnych probiotyków i miłorzębu japońskiego. Wskazała, jakie interwencje żywieniowe są korzystne w zapobieganiu i leczeniu choroby Alzheimera. W dalszej kolejności Doktorantka opisała rolę wybranych makro- i mikroelementów (magnezu, selenu, miedzi, cynku) w organizmie człowieka i rozwoju choroby Alzheimera. W zakończeniu Wstępu wykazała toksyczny wpływ kadmu i ołowiu na zdrowie człowieka.

Celem pracy była ocena zależności między całkowitym statusem oksydacyjnym (TAS), stężeniem wybranych pierwiastków (magnezu, selenu, miedzi, cynku, kadmu, ołowiu) w surowicy krwi, czynnikami żywieniowymi i środowiskowymi a stanem klinicznym osób z chorobą Alzheimera.

W rozdziale Materiał i Metodyka Badań Doktorantka opisała grupę badaną. Badaniem objęto łącznie 170 osób, 110 osób z chorobą Alzheimera (w stopniu łagodnym lub umiarkowanym) i 60 osób z grupy kontrolnej, dobranej do grupy z chorobą Alzheimera. Z osobami badanymi, będącymi pod opieką Podlaskiego Centrum Psychogeriatrii w Białymstoku, przeprowadzono ankietę dotyczącą wieku, masy ciała, wzrostu, palenia papierosów, stosowanych leków, suplementów diety oraz częstości spożywanych grup produktów spożywczych zgodnie z Kwestionariuszem Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka PAN. Wywiady przeprowadzone z pacjentami lub ich opiekunami pozwoliły na

szczegółową ocenę spożycia poszczególnych składników pokarmowych i ryzyka występowania niedostatecznego spożycia w oparciu o poziom średniego zapotrzebowania dla poszczególnych składników.

W surowicy krwi osób badanych Doktorantka oznaczała stężenie selenu, miedzi, kadmu i ołowiu metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej techniką bezpłomieniową z atomizacją elektrotermiczną, natomiast stężenie magnezu i cynku – atomizacją płomieniową z wykorzystaniem acetylenu i powietrza. Całkowity status antyoksydacyjny krwi oznaczano metodą spektrofotometryczną. Dobór i opis zastosowanych metod analitycznych oceniam prawidłowo.

W rozdziale zatytułowanym „Wyniki", na 43 stronach Autorka zaprezentowała uzyskane wyniki, a na kolejnych 33 stronach w rozdziale „Omówienie wyników i dyskusja" – omówiła uzyskane wyniki z dużą znajomością problematyki porównując i dyskutując wyniki własne z wynikami opisywanymi przez innych badaczy.

Doktorantka wnioskuje, że pacjenci z chorobą Alzheimera nie odżywiają się prawidłowo. W diecie pacjentów stwierdzono niedobór wody, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, witamin D, E, folianów, wapnia i magnezu. Niedobór kwasu dokozaheksaenowego (DHA) i witaminy D w diecie może mieć związek z obniżeniem funkcji poznawczych. W surowicy krwi pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdzono obniżone stężenie selenu i cynku. W surowicy krwi kobiet (z chorobą Alzheimera) stężenie miedzi było niższe niż u mężczyzn, bez różnic w grupie kontrolnej. U pacjentów z chorobą Alzheimera wykazano wyższy stosunek molowy Cu/Zn (marker stresu oksydacyjnego) i niższy całkowity status antyoksydacyjny (u 70%). Całkowity status antyoksydacyjny korelował dodatnio z wynikami skali MMSE i TRZ, co świadczy o lepszym stanie klinicznym pacjentów z wyższym statusem antyoksydacyjnym. Stwierdzono, że im wyższe stężenie miedzi, tym gorsze funkcje poznawcze w przeprowadzonych testach. Nie stwierdzono różnicy w

stężeniu pierwiastków toksycznych, kadmu i ołowiu, pomiędzy grupami badanymi, ani związku z funkcjami poznawczymi, co świadczy o tym, że pierwiastki te nie są czynnikiem predykcyjnym choroby Alzheimera. Nawyki żywieniowe pacjentów w 15-39% mogą wpływać na stężenie badanych pierwiastków (Mg, Se, Cu, Zn, Cd i Pb) oraz na całkowity status antyoksydacyjny we krwi.

Doktorantka podsumowała swoje badania stwierdzając, że wcześnie zastosowane interwencje dietetyczne, wpływające na wyrównanie niedoborów żywieniowych i podwyższenie statusu antyoksydacyjnego, mogą mieć wpływ na poprawę funkcji poznawczych i jakości życia u osób z chorobą Alzheimera. Wyniki badań mogą stanowić podstawę do opracowania rekomendacji i zaleceń w kierunku optymalnych metod żywienia pacjentów z chorobą Alzheimera.

Rozprawa wzbogacona jest 32 tabelami oraz 32 rycinami, które czynią wstęp, metodykę i wyniki bardzo czytelnymi.

Podczas przygotowywania rozprawy do druku Doktorantka nie ustrzegła się drobnych usterek, ale przede wszystkim literowych/redakcyjnych:

- błędy literowe: we Wstępie – błąd w słowie „heliakalne" (str. 10), w słowie „fosforyzacji" (str.11), „ufosforyzowanymi" (str. 11), „hiperfosforyzowane" (str. 12), „Ginko" (str. 23), w zdaniu „Badanie prospektywne pokazują" (str. 35), ryc. 6 – opis ALA – kwas alfa-linolenowy, poniżej kwas alfa-linolowy, błąd w słowie „koenzymamii" (str. 117), w zdaniu „jednym z istotnym czynników" (str. 129), „pacjenci z stężeniem Cu w surowicy powyżej wartości referencyjnych wykazały znacznie niższy wynik MMSE…" (str. 130);
- symbol β-amyloidu (na str. 10 i str. 127) i skrót odnoszący się do otępienia z ciałami Lewy'ego – DLB i LBD (str. 21) należałoby ujednolicić;
- Materiał i Metodyka badań – Tabela 3 – brak istotności statystycznej (czy średni wiek ocenianych grup różnił się statystycznie – grupa badana wiek średni=78, grupa kontrolna wiek średni=67);

- str. 68 – niedostateczne spożycie folianów odnosi się do Ryc. 14 (nie 15);

- str.77 – opis w tekście mówi, że 36% kobiet nie dostarczało wystarczającej ilości cynku, a na ryc. 22 wartość ta wynosi 31,6%;

- początek zdań raczej nie powinien zaczynać się od cyfry, czy symbolu, jak na str. 77 (początek zdania „3,7%"), str. 90 (początek zdania „Pb"), str. 91 (początek zdania „12%"), str. 104 (początek zdania od „3,5%");

- str. 80 – stwierdzenie, że „stężenie TAS wrasta z wiekiem" – budzi wątpliwość, czy na pewno jest właściwe, skoro koreluje z wynikami MMSE, które spadają z wiekiem;
- w Dyskusji na str. 125 we fragmencie dotyczącym selenu dwukrotnie powtarza się informacja, że istnieje związek między podwyższonym poziomem selenu w osoczu a cukrzycą;
- str. 131 – brak wyjaśnienia skrótu „MED";
- str. 137 – „tłuszczy" – w dopełniaczu raczej „tłuszczów";
- ponadto, sformułowanie hipotezy badawczej mogłoby wzbogacić rozprawę.
Wymienione błędy nie umniejszają wartości merytorycznej pracy.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Katarzyny Klimiuk stanowi oryginalną, wartościową pracę badawczą, na co składają się takie elementy, jak interesująca tematyka badawcza, osiągnięcie zamierzonych celów badawczych, prawidłowo przeprowadzone badania zarówno kliniczne, jak i doświadczalne, poprawna metodyka badań, prawidłowo sformułowane wnioski. Należy podkreślić dużą grupę badaną (n=170) i przeprowadzenie licznych oznaczeń analitycznych we krwi osób badanych. Omówienie i dyskusja wyników badań wskazują na umiejętność Doktorantki do logicznego wnioskowania. Praca zawarta na 187 stronach, jest dobrze udokumentowana m.in. poprzez cytowanie 345 publikacji (w tym 162 pozycje z ostatnich 10 lat), w przeważającej części anglojęzycznych. Mając to na uwadze stwierdzam, że rozprawa pt. „Całkowity

status antyoksydacyjny i stężenie wybranych pierwiastków u osób z chorobą Alzheimera" spełnia wymogi ustawowe stawiane pracy doktorskiej i mam zaszczyt przedstawić **wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Klimiuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego**.

Anna Jamroz-Wiśniewska

dr hab. n. med.
Anna Jamroz-Wiśniewska
specjalista neurolog
2397512