

Wrocław, dnia 15 sierpnia 2022 r.

Ocena rozprawy

„Całkowity status antyoksydacyjny i stężenie wybranych pierwiastków u osób z chorobą Parkinsona”

przygotowanej na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki
medyczne

przez magistra Pawła Kitlasa

Choroba Parkinsona (chP) jest jednym z najczęstszych schorzeń zwyrodnieniowych układu nerwowego. Obecnie w związku z postępującym starzeniem się populacji przewiduje się, że do 2030 roku liczba pacjentów z chP może wzrosnąć nawet o 50 %. Do czynników uczestniczących w procesach neurozwyrodnieniowych w chP należą między innymi upośledzenie funkcji mitochondriów, generowanie wolnych rodników, stres oksydacyjny, a także nieprawidłowa odpowiedź zapalna. W etiologii choroby Parkinsona istotną rolę odgrywa odkładanie się złogów białkowych (α -synukleiny) z towarzyszącymi zaburzeniami czynności neuronów dopaminergicznych. W leczeniu, poza farmakoterapią, leczeniem operacyjnym i fizjoterapią, bardzo ważnym elementem wspomagającym jest odpowiednia dieta, która w pewnym stopniu może wpływać na postęp choroby. Istotne jest dostarczanie do organizmu chorego wraz z pożywieniem makro- i mikroelementów, a także witamin (A, C, D, E) mających właściwości antyoksydacyjne i ochronne. Ważną rolę odgrywają także witaminy z grupy B. Narażenie na pierwiastki toksyczne może upośledzać procesy biochemiczne (rola kadmu i ołowiu w neurodegeneracji).

Przedstawiona do oceny rozprawa ma układ tradycyjny, liczy 170 stron, zawiera 34 tabele, 46 rycin oraz 3 załączniki. We wstępie Autor przedstawił zarys współczesnej wiedzy na temat etiologii, kliniki, leczenia oraz znaczenia odpowiedniego żywienia w chorobie Parkinsona.

Celem pracy była ocena zależności między całkowitym statusem antyoksydacyjnym (TAS), stężeniem wybranych pierwiastków (Se, Zn, Cu, Cd, Pb) we krwi, czynnikami żywieniowymi i środowiskowymi oraz stanem klinicznym pacjentów z chorobą Parkinsona.

Grupę badaną stanowiło 95 osób, w wieku od 47 do 86 lat z rozpoznaniem choroby Parkinsona ustalonym przez specjalistę neurologa. Stopień zaawansowania choroby był oceniany przy pomocy ujednoczonej skali oceny choroby Parkinsona (UPDRS). Grupę kontrolną stanowiło 45 osób zdrowych odpowiednio dobranych pod względem wieku i płci. U badanych zebrano 24-godzinne wywiady żywieniowe, które poddano analizie przy pomocy programu komputerowego „Dieta 6.0” oraz kwestionariusze częstości spożycia wyszczególnionych grup produktów spożywczych (FFQ). Od badanych pobrano krew żylną. Całkowity status antyoksydacyjny (TAS) oraz stężenie pierwiastków antyoksydacyjnych (Zn, Cu, Se) oznaczano w surowicy krwi, natomiast pierwiastki toksyczne (Cd i Pb) we krwi pełnej. Stężenie pierwiastków oznaczono metodą atomowej spektrometrii absorpcyjnej (ASA), z atomizacją w płomieniu acetylenowo - powietrznym (Zn) oraz elektrotermiczną w kuwecie grafitowej (Cu, Se, Cd, Pb).

Wykazano, że u 71% osób z chP całkowity status antyoksydacyjny (TAS) był poniżej wartości referencyjnych, a palenie papierosów wpływało na jego obniżenie. Stwierdzono także, że zarówno stężenie Se jak i Zn było obniżone i spadało z wiekiem, a obniżone stężenie Zn korelowało z występowaniem depresji, a także objawów otępienia. U osób z chorobą Parkinsona wykazano wyższe molowe stosunki Cu/Zn, Cu/Se oraz niższy stosunek Zn/Cd we krwi, co mogło świadczyć o występowaniu stresu oksydacyjnego. W badanej grupie wykazano, że sposób żywienia u chorych był nieprawidłowy i wymagał modyfikacji pod względem energetyczności posiłków, podaży wody i WNKT. U żadnej z badanych osób nie wykazano wystarczającego pokrycia zapotrzebowania na witaminę D, co było wskazaniem do podjęcia jej suplementacji. Stwierdzono także niedobór witaminy E, folianów oraz wapnia. Zarówno kobiety, jak i mężczyźni spożywali natomiast nadmierną ilość sodu i fosforu. Nawyki żywieniowe wpływały na stężenie całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS) i badanych pierwiastków u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Na podstawie przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. U osób z chP występuje obniżony całkowity status antyoksydacyjny w surowicy w porównaniu do osób zdrowych, a palenie papierosów wpływa ujemnie na ten parametr.
2. Stężenie cynku i selenu u osób z chP jest obniżone i istotnie spada z wiekiem.
3. Istnieje związek pomiędzy obniżonym stężeniem cynku w surowicy, a depresją i otępieniem u osób z chP.
4. U chorych z chP stwierdzono wyższe molowe stosunki Cu/Zn i Cu/Se oraz niższy stosunek Zn/Cd we krwi, co może świadczyć o stresie oksydacyjnym.
5. Stężenie pierwiastków toksycznych u osób z chP nie różni się istotnie od osób zdrowych. Istotnie wyższą zawartość ołowiu zaobserwowano u mężczyzn. Wykazano związek pomiędzy wyższym stężeniem kadmu we krwi, a depresją.
6. Sposób żywienia osób z chorobą Parkinsona jest nieprawidłowy i wymaga modyfikacji. Stwierdzono:
 - niewystarczającą podaż energii, tłuszczów, w tym wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz wody,
 - niedobór witaminy D, E, folianów oraz wapnia,
 - niedostateczną podaż magnezu w grupie mężczyzn,
 - nadmierne spożycie sodu i fosforu.
7. Nawyki żywieniowe w 16% - 26% wpływają na stężenie całkowitego statusu antyoksydacyjnego i badanych pierwiastków we krwi pacjentów z chP.
8. Odpowiednia modyfikacja żywieniowa, wyrównanie niedoborów składników odżywczych oraz dostarczenie odpowiedniej ilości antyoksydantów w diecie może wpływać na stan kliniczny i jakość życia osób z chorobą Parkinsona.

Dyskusja stanowi szczegółowe i obszernie omówienie wyników badania w oparciu o bogate piśmiennictwo, co potwierdza celowość przeprowadzenia tego badania. Doktorant w sposób konsekwentny konfrontuje swoje wyniki z badaniami dostępnymi w piśmiennictwie.

Załączone piśmiennictwo jest bogate i obejmuje 289 pozycji. Zwraca uwagę duża liczba pozycji piśmiennictwa z ostatnich 5 lat.

W celu przedstawienia wyników Autor posłużył się licznymi tabelami i rycinami, które są istotnym uzupełnieniem informacji zawartych w tekście pracy.

Uważam, że wstęp opisujący zarys wiedzy dotyczącej choroby Parkinsona jest zbyt długi i zdominował pod względem objętości dysertację doktorską.

Na stronie 46 pracy znajduje się informacja o skali UPDRS wykorzystywanej do rozpoznania choroby Parkinsona, a jest to skala służąca tylko do opisanego i oceny stopnia

nasilenia objawów choroby. Czasami jest ona wykorzystywana do oceny objawów w innych chorobach przebiegających z objawami parkinsonowskimi np. w parkinsonizmach atypowych. Nie jest skalą służącą do diagnostyki. Przedstawiona w załączniku wersja skali UPDRS jest starą wersją z 1987 roku. Obecna wersja z 2008 roku ma swoją polską walidację, która od 2021 roku jest powszechnie dostępna na stronie internetowej MDS.

W pracy zwraca uwagę niekonsekwencja dotycząca odnoszenia uzyskanych wyników do grupy kontrolnej, część z tych wyników jest z tą grupą porównywana, część nie (przykładowo – makro- i mikroelementy są porównywane z normą, pierwiastki toksyczne z grupą kontrolną). Uważam, że grupa kontrolna w porównaniu do grupy badanej jest stosunkowo nieliczna.

Kolejnym bardzo istotnym zagadnieniem jest wykazanie zależności uzyskanych wyników od depresji i zaburzeń poznawczych/otępienia. Brak jest informacji w jaki sposób oceniano depresję i zaburzenia poznawcze u chorych. Jeżeli wykorzystywano do tego tylko informacje z punktów z wywiadu ze skali UPDRS to zawarte w tej części pracy wyniki mają bardzo niską wartość naukową i uważam, że tą część pracy należałoby pominąć. W pracy brak jest informacji o wynikach uzyskanych ze skali UPDRS.

Zwraca uwagę brak staranności przy przygotowaniu ostatecznej wersji pracy. W wielu miejscach znajdują się błędy literowe, pominięcia wyrazów w zdaniu, błędy stylistyczne. Przykładowo na stronie 9, licząc od góry – wers 5 – duża litera O, wers 6 – powinno być palsy, wers 8 – powinno być – jej, wers 9 – błędy w dwóch nazwiskach, wers 13 – powinno być – nazwane, wers 18 – błąd w nazwisku itd. Obecność tych licznych błędów utrudnia czytanie tekstu. Cytowania prac byłyby łatwiejsze do wykorzystania, gdyby zostały w spisie umieszczone w kolejności cytowania w tekście oraz w tej kolejności oznaczone liczbowo w nawiasach w tekście. Na stronie 15 znajduje się informacja o białku dardaryn, a jest to białko dardaryna. Strona 30 – tytuł rozdziału powinien brzmieć – Farmakoterapia, a jest Farmakologia. Strona 31 – selegilina nie jest lekiem neuroprotektynym. Strona 32 nazwa leku – powinno być pridinol.

Istotną zaletą pracy są natomiast czytelne, starannie przygotowane kolorowe wykresy i schematy, które w sposób przejrzysty przedstawiają wyniki badań.

Podsumowując, Doktorant pomimo pewnych błędów zaplanował oraz przeprowadził badanie w sposób zgodny z zasadami metodologii i wykazał się wiedzą dotyczącą znaczenia właściwego żywienia w chorobie Parkinsona.

Przedłożona praca spełnia formalne wymagania wynikające z obowiązującej Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuk zawarte w artykule 13 i punkcie 1.

Zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie magistra Pawła Kitlasy do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz, prof. UMW



Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów
Śląskich we Wrocławiu

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA NEUROLOGII
KLINIKA NEUROLOGII
kierownik

dr hab. Sławomir Budrewicz, prof. nadzw.