

dr hab. n. o zdr. Sylwia K. Naliwajko
Zakład Bromatologii
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem
Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Mickiewicza 2D, 15-222 Białystok
sylwia.naliwajko@umb.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Kamili Szalwińskiej

pt.: „Ocena stężenia 25-hydroksywitaminy D oraz parametrów gospodarki lipidowej w surowicy pacjentów z padaczką w odniesieniu do sposobu żywienia, stanu odżywienia i poziomu aktywności fizycznej”

Padaczka, inaczej epilepsja jest zaburzeniem neurologicznym charakteryzującym się występowaniem napadów padaczkowych związanych z zaburzeniem funkcji mózgu. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) podaje, że na padaczkę choruje około 50 mln ludzi na całym świecie, w tym większość z nich pochodzi z krajów rozwijających się. W Polsce dane szacunkowe Narodowego Funduszu Zdrowia z 2020 r. wskazują na około 300 tysięcy chorych i około 27 tysięcy nowych zachorowań rocznie.

Na świecie notuje się dużą zmienność w stanie odżywienia pacjentów z napadami padaczkowymi w zależności od kraju pochodzenia. Większość chorych z padaczką, u których obserwuje się niedożywienie pochodzi z krajów o niskim i średnim statusie ekonomicznym, z kolei w krajach o wysokim współczynniku rozwoju problemem jest także nadmierna masa ciała. Na stan odżywienia pacjentów z padaczką wpływają różne czynniki, w tym także związane ze stylem życia. W badaniach naukowych zaobserwowano, że pacjenci z padaczką mogą być narażeni na rozwój dyslipidemii i w konsekwencji chorób układu krążenia, m.in. ze względu na stosowane leczenie, stan psychiczny, ograniczoną aktywność fizyczną. Na ryzyko rozwoju chorób układu krążenia w znaczącym stopniu wpływa także sposób żywienia i stan odżywienia. Niezależnie od parametrów składu ciała w diecie chorych mogą występować niedobory składników pokarmowych, w tym nienasyconych kwasów tłuszczowych, makro i mikroelementów, czy witamin. Zalecenia żywieniowe uwzględniające specyfikę choroby są wciąż ograniczone. Aktualnie zalecenia obejmują stosowanie diety ketogennej jako postępowania terapeutycznego u dzieci z padaczką lekooporną, chociaż pojawiają się prace

naukowe dotyczące skuteczności stosowania diety ketogennej, w kilku modyfikacjach, także u dorosłych pacjentów z padaczką.

Doktorantka podjęła badania obejmujące oznaczenia stężenia metabolitu witaminy D (25(OH)D3) oraz parametrów gospodarki lipidowej w odniesieniu do czynników związanych ze stylem życia w grupie pacjentów z padaczką pochodzących z Polski. Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju i współwystępowania chorób dietozależnych w tej grupie pacjentów podjęty przez Panią mgr Kamilę Szałwińską temat rozprawy doktorskiej jest jak najbardziej aktualny i uzasadniony.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana pod kierunkiem Pani dr hab. n. med. Anny Marii Witkowskiej oraz przy udziale promotora pomocniczego – dr hab. Emila Trofimiuka. Publikacje będące podstawą przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej obejmują powiązane tematycznie 2 prace opublikowane w latach 2017 i 2021, w tym jedną stanowiącą przegląd piśmiennictwa i jedną pracę oryginalną, o łącznym współczynniku oddziaływania $IF = 3,271$ i 148 pkt. MNiSW. Obie publikacje ukazały się w recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się w wykazie czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych Ministra Edukacji i Nauki (wcześniej Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego) w roku opublikowania.

Do rozprawy doktorskiej, oprócz kopii pełnych tekstów publikacji, załączona została zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku na wykonanie badań (nr R-I-002/110/2016), oświadczenie osoby ubiegającej się o stopień doktora oraz oświadczenia współautorów o udziale w przygotowaniu publikacji. W publikacjach stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej Pani mgr Kamila Szałwińska jest pierwszym autorem. Oświadczenie Autorki oraz oświadczenia pozostałych współautorów o udziale w publikacjach nie budzą wątpliwości, że wkład Doktorantki zarówno w część eksperymentalną, jak i w powstanie powyższych publikacji jest wiodący. Wyniki badań były dodatkowo prezentowane podczas jednej zagranicznej i trzech ogólnopolskich konferencji naukowych.

Głównym celem naukowym badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, była ocena stężenia 25-hydroksywitaminy D3 oraz parametrów gospodarki lipidowej w surowicy w odniesieniu do sposobu żywienia, stanu odżywienia i poziomu aktywności fizycznej pacjentów z padaczką. Cel główny pracy był realizowany w oparciu o cele szczegółowe, które obejmowały: przegląd piśmiennictwa dotyczącego stanu odżywienia pacjentów z padaczką, ocenę stężenia 25(OH)D3 i parametrów gospodarki lipidowej oraz analizę sposobu żywienia, stanu odżywienia i aktywności fizycznej pacjentów z padaczką w porównaniu do osób zdrowych.

Przybliżenie obecnej wiedzy na temat stanu odżywienia pacjentów chorujących na padaczkę zostało wyczerpująco przedstawione w Publikacji nr 1, stanowiącej przegląd piśmiennictwa z tego zakresu oraz w rozdziale 2. dysertacji. Doktorantka zwróciła uwagę na stan odżywienia (niedobory białkowo-energetyczne, jak również nadmierną masę ciała), zaburzenia homeostazy elektrolitowej oraz niedobory składników mineralnych (wapnia, cynku) i witamin (z grupy B, witaminy D) w diecie pacjentów z padaczką. Omówiła szczegółowo badania nad mechanizmami wiążącymi niedobory pokarmowe z nasileniem objawów padaczki. Autorka słusznie zwróciła uwagę, że zarówno niedobory składników pokarmowych mogą wpływać na rozwój i przebieg chorób neurologicznych, w tym padaczki jak i sama choroba może nieść ryzyko złego stanu odżywienia organizmu. Doktorantka zwróciła uwagę na możliwe przyczyny nieprawidłowego żywienia chorych z padaczką, a także na fakt, że cierpią oni nie tylko z powodu choroby, ale również wykluczenia społecznego. Jest to szczególna grupa pacjentów, w której bardzo istotna jest indywidualizacja podejścia terapeutycznego. Publikacja jest przygotowana profesjonalnie. Opublikowanie tej pracy w języku polskim ułatwia dostęp do wartościowych treści nie tylko specjalistom, ale również chorym oraz ich rodzinom i opiekunom.

Kolejne cele szczegółowe zostały osiągnięte poprzez badania, których wyniki zostały przedstawione w Publikacji nr 2. Badaniami objęto 60 pacjentów (35 kobiet i 25 mężczyzn) w wieku 18-73 lata ze zdiagnozowaną padaczką, występującą od co najmniej roku. Badania były prowadzone wśród pacjentów Poradni Neurologicznej NZOZ Kendron we współpracy z lekarzem. Grupa kontrolna (70 osób – 47 kobiet i 23 mężczyzn) została dobrze dobrana pod względem płci oraz średniej wieku i wskaźnika BMI do grupy badanej, brakuje jednak informacji o minimalnym i maksymalnym wieku grupy kontrolnej.

Początkowo do grupy badanej zakwalifikowano 70 pacjentów, jednak ze względu na problemy z wykonaniem analizy składu ciała, z powodu niemożności utrzymania pionowej pozycji ciała, 10 z nich nie mogło być włączonych do dalszych etapów badań. Każda osoba miała wykonane badania biochemiczne krwi (stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL, triglicerydów oraz 25(OH)D3). Parametry lipidowe były oceniane w Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej UMB. Pozostałe analizy zostały wykonane w Zakładzie Biotechnologii Żywności UMB. Stężenie 25(OH)D3 było badane metodą HPLC z detekcją diodową (DAD). Analiza składu ciała została wykonana metodą bioimpedancji elektrycznej przy zastosowaniu 8-punktowego analizatora. Sposób żywienia Doktorantka oceniła przy użyciu kwestionariusza dotyczącego częstości spożywania produktów i potraw oraz wywiadu żywieniowego z trzech kolejnych dni poddanego analizie programem komputerowym Dieta 5.

Do oceny poziomu aktywności fizycznej zastosowała walidowany kwestionariusz IPAQ-S. Analizę statystyczną uzyskanych wyników Doktorantka przeprowadziła zgodnie z procedurami wnioskowania statystycznego. Należy podkreślić, że badania zostały zaplanowane kompleksowo i wykonane z użyciem prawidłowo dobranych metod badawczych. Zastosowana w pracy metodyka i jakość badań nie budzą wątpliwości tym bardziej, że wyniki zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym. Doprecyzowania wymaga jednak sposób, w jaki skorygowano wyniki stężenia 25(OH)D w zależności od pory roku?

Uzyskane wyniki badań zostały przedstawione w Publikacji nr 2 w postaci 8 tabel oraz jednej ryciny i dokładnie opisane w tekście publikacji oraz dysertacji. Charakterystyka grup badanych została przedstawiona dokładnie z uwzględnieniem typu i czasu trwania choroby, rodzaju farmakoterapii i występowania chorób i zaburzeń psychicznych.

Autorka nie obserwowała istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie stężeń cholesterolu, frakcji LDL i HDL oraz triglicerydów. Warto jednak zaznaczyć w tym miejscu, że rozrzut wieku pacjentów z grupy badanej był duży – od 18 do 73 lat, a wiek jest jednym z czynników powiązanych z poziomem lipidów we krwi. Przedstawione wyniki można było wzbogacić analizując powyższe wartości parametrów gospodarki lipidowej w zależności od wieku osób biorących udział w badaniu, a także przedstawiając odsetek osób o zaburzonych parametrach profilu lipidowego. Być może w dalszych badaniach zasadne będzie także zawężenie grupy badanej, w zależności od stanu pacjenta, w tym rodzaju i częstotliwości występowania napadów padaczkowych a także przyczyn choroby?

Do osiągnięć badawczych Doktorantki należy zaliczyć stwierdzenie istotnie niższego stężenia 25(OH)D₃ w surowicy pacjentów z padaczką w porównaniu do grupy kontrolnej. W tym przypadku Autorka dokonała podziału grup badanych ze względu na wiek (<35 r.ż. i ≥35 r.ż.), gdzie znamienne różnice stwierdziła także w obu grupach wiekowych. W tym miejscu także można było przedstawić wyniki dodatkowo jako ilość osób w grupach o stężeniu 25(OH)D poniżej wartości referencyjnych.

Porównując wskaźniki składu ciała Doktorantka obserwowała znamienne wyższą procentową zawartość tkanki tłuszczowej u mężczyzn z grupy badanej w porównaniu do mężczyzn z grupy kontrolnej, natomiast nie odnotowała istotnych różnic w innych badanych parametrach.

Doktorantka przedstawiła interesujące wyniki dotyczące częstotliwości spożycia poszczególnych grup produktów spożywczych, gdzie obserwowała różnice w grupie pacjentów w porównaniu do grupy kontrolnej. Dokonała także szczegółowej analizy spożycia witamin i składników mineralnych w dietach, a w interpretacji wyników prawidłowo zastosowała ocenę

odsetka osób o spożyciu poniżej średniego zapotrzebowania grupy (EAR) lub powyżej wystarczającego spożycia (AI), co jest zgodne z wytycznymi Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka PAN. Interpretację wyników można było wzbogacić o określenie prawdopodobieństwa niedostatecznego spożycia na podstawie odsetka osób o spożyciu poniżej EAR. Interesującym osiągnięciem badawczym Doktorantki jest wykazanie istotnych, niekorzystnych różnic w spożyciu witaminy B3, witaminy C, sodu i potasu w grupie chorych w porównaniu do grupy kontrolnej. Bardzo ciekawe wyniki dotyczą także znacznego deficytu folianów oraz wapnia w dietach, gdzie niezależnie od grupy (badana/kontrolna) wykazano duże niedobory i wysoki odsetek osób o spożyciu poniżej zapotrzebowania określonego na poziomie EAR. Można przełożyć to na wysokie prawdopodobieństwo niedoborowego spożycia tych składników w grupach. Na podkreślenie zasługuje również wynik dotyczący znacznych deficytów witaminy D w dietach obu grup badanych. Pojawia się w tym miejscu jedynie pytanie, czy w kwestionariuszach żywieniowych uwzględniono suplementację witaminą D?

W kontekście badań sposobu żywienia u pacjentów z padaczką istotne wydaje się podjęcie tematu stosowania diety ketogennej, tym bardziej, że ten sposób żywienia zyskuje w ostatnich latach na popularności nie tylko wśród pacjentów z padaczką, ale także w populacji ogólnej. Pani mgr Kamila Szałwińska jest współautorem pracy pt. „Dieta ketogenna w terapii padaczki lekoopornej”, jednak szkoda, że w tekście dysertacji nie odniosła się do tego zagadnienia. Terapia dietą ketogenną znajduje zastosowanie głównie u dzieci z napadami padaczkowymi, jednak od kilku lat trwają badania nad stosowaniem jej także u dorosłych. Ogólnie obserwuje się spadek częstości napadów padaczkowych u dorosłych, natomiast pojawiają się wątpliwości, co do długofalowych skutków diety ketogennej, w tym zmian w profilu lipidowym krwi. W związku z tym pojawiają się pytania: czy w grupach badanych były osoby stosujące ten sposób żywienia, oraz czy dieta ketogenna może wpływać na parametry lipidowe we krwi?

Analizując aktywność fizyczną badanych osób mgr Kamila Szałwińska stwierdziła, że pacjenci z grupy badanej wykonywali mniej umiarkowanej i intensywnej aktywności fizycznej oraz spędzali więcej czasu siedząc, niż osoby z grupy kontrolnej. Wykazała także, że aktywność fizyczna w postaci spacerowania i chodzenia korelowała dodatnio a czas spędzany w pozycji siedzącej ujemnie na stężenie metabolitu 25(OH) D3 w surowicy.

W podsumowaniu wyników Doktorantka stwierdziła, że niektóre elementy żywienia, stylu życia oraz stanu odżywienia pacjentów z padaczką mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka współwystępowania chorób układu krążenia u tych osób. Autorka wskazuje także na konieczność kontynuowania badań wśród pacjentów z padaczką, co uważam

za zasadne. Dyskusję wyników własnych Doktorantka przeprowadziła w sposób uporządkowany, krytycznie porównując wyniki własne z wynikami innych autorów, co świadczy o dojrzałości naukowej.

Pracę kończy 6 wniosków wynikających z przeprowadzonych badań i korespondujących z celem głównym i celami szczegółowymi.

1. Analiza piśmiennictwa wskazuje na zróżnicowanie stanu odżywienia pacjentów z padaczką, wynikające m.in. z zachowań żywieniowych oraz trybu życia.
2. W badaniach własnych profil lipidowy pacjentów z padaczką nie różnił się od profilu lipidowego ludzi zdrowych, co sugeruje brak związku pomiędzy stosowaniem leków przeciwpadaczkowych a stężeniem lipidów.
3. Stwierdzono, że niektóre nawyki żywieniowe pacjentów z padaczką były mniej korzystne w porównaniu z ludźmi zdrowymi. Rzadziej niż osoby zdrowe spożywali oni sery twarogowe, owoce, nasiona roślin strączkowych, orzechy i nasiona, natomiast częściej sięgali po słodzone napoje gazowane.
4. Wśród pacjentów z padaczką obserwowano występowanie czynników ryzyka chorób układu krążenia związanych z dietą oraz stylem życia. W porównaniu z osobami zdrowymi, spędzali oni więcej czasu w ciągu dnia siedząc, mieli niższe stężenie witaminy D3 w surowicy, a ich dieta dostarczała mniej witaminy B3 i C oraz potasu, zaś więcej tłuszczu i sodu. Dodatkowo u mężczyzn z padaczką obserwowano większy procent tkanki tłuszczowej w porównaniu mężczyznami z grupy kontrolnej.
5. Odnotowano dodatki związek pomiędzy poziomem aktywności fizycznej oraz stężeniem witaminy D3 w surowicy pacjentów z padaczką.
6. Uzyskane wyniki wskazują na potrzebę objęcia pacjentów z padaczką kompleksową opieką uwzględniającą poradnictwo żywieniowe oraz edukację w zakresie aktywności fizycznej.

Wnioski zostały przedstawione częściowo jako opis lub podsumowanie wyników, jednak jest to zrozumiałe, ze względu na mnogość analiz oraz danych otrzymanych w trakcie wielokierunkowych badań.

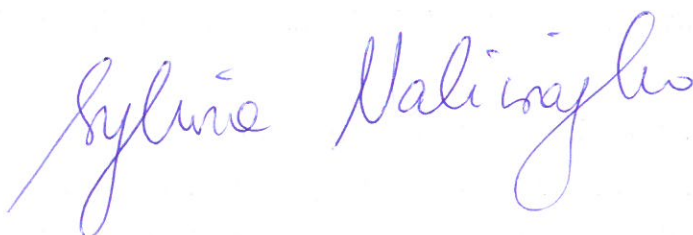
Załączony dorobek naukowy Doktorantki obejmuje publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej oraz 10 innych publikacji o łącznym współczynniku IF = 5,382 i punktacji MNiSW = 363. Warto podkreślić, że w większości wykazanych publikacji naukowych mgr Kamila Szałwińska jest pierwszym lub drugim autorem. Ponadto trzy prace z wykazu innych publikacji są także związane bezpośrednio z tematem rozprawy doktorskiej, co świadczy o

ukierunkowaniu zainteresowań naukowych Doktorantki. Większość publikacji mgr Kamili Szałwińskiej stanowi polskie opracowania.

Dysertacja została przygotowana starannie, jednak pojawiły się drobne błędy stylistyczne i edytorskie, np. „trójacyloglicerole” powinny być zamienione na „triacyloglicerole”, nieprawidłowo podany współczynnik istotności ($p=0,060$) w wynikach, „napadów padaczkowy” w przedostatnim akapicie rozdziału „Dyskusja”. Nie wpływają one jednak na merytoryczną ocenę pracy.

Podsumowując, stwierdzam, iż założenia i cel pracy zostały w pełni zrealizowane. Biorąc pod uwagę trudności w prowadzeniu badań w tej grupie chorych realizacja badań niewątpliwie wymagała od Doktorantki dużego nakładu pracy i pełnego zaangażowania. Uzyskane przez mgr Kamilę Szałwińską wyniki oraz płynące z nich wnioski, w mojej ocenie, poszerzają wiedzę dotyczącą problemów żywieniowych pacjentów z padaczką i mogą stać się elementem służącym opracowaniu zaleceń żywieniowych oraz stanowią istotny wkład w rozwój nauk o zdrowiu.

Przedstawiona do recenzji dysertacja spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym, przedkładam wniosek do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Kamili Szałwińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, reading "Sylvia Nalinylo". The signature is written in a cursive style with a large initial 'S'.

