



Dr hab. Barbara Bobrowska-Korczak

Warszawa 2018-05-10

Recenzja rozprawy doktorskiej pani magister Elżbiety Karpińskiej

Tytuł rozprawy: „Ocena sposobu żywienia, całkowitego statusu antyoksydacyjnego i stężenia wybranych pierwiastków we krwi osób ze stwardnieniem rozsianym”

Duże wyzwanie dla współczesnej medycyny stanowi wzrost występowania chorób neurodegeneracyjnych, w tym stwardnienia rozsianego (Sclerosis Multiplex - SM). Stwardnienie rozsiane jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego o podłożu autoimmunologicznym. Zgodnie z danymi przedstawionymi w pracy doktorskiej, obecnie na stwardnienie rozsiane choruje 2,5 mln ludzi na świecie, w Polsce około 50-60 tys. Z analiz statystycznych wynika, iż częściej (w 70% przypadków) chorują kobiety, niż mężczyźni. Objawy SM pojawiają się głównie między 20 a 40 rokiem życia, a więc w okresie intensywnego rozwoju zawodowego pacjentów, zawierania przez nich związków małżeńskich oraz starania się o potomstwo. Najczęstszymi objawami są: zaburzenia wzroku i mowy, uczucie zmęczenia, problemy z utrzymaniem równowagi i koordynacji ruchów, problemy ze strony pęcherza moczowego, zaburzenia pracy jelit, zmiany w odbiorze bodźców, nadwrażliwość na ciepło, zaburzenia w sferze seksualnej oraz zaburzenia percepcji. Etiologia stwardnienia rozsianego jest złożona i nie do końca poznana. Przyczyn rozwoju choroby poszukuje się wśród czynników genetycznych oraz środowiskowych, w tym infekcji bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. Predyspozycje genetyczne stanowią 20-25% całkowitego ryzyka zachorowania na SM. Przypuszcza się, że istotne znaczenie w etiologii stwardnienia rozsianego może mieć również nieodpowiednia i źle zbilansowana dieta. Nieodpowiedni sposób żywienia może także wpływać na kliniczny przebieg choroby. Pomimo licznych publikacji z tego zakresu nadal szereg pytań pozostaje niewyjaśnionych i konieczne są dalsze badania. W związku z powyższym podjęcie w/w tematu pracy doktorskiej przez panią mgr Elżbietę Karpińską wydaje się być szczególnie istotne i jak najbardziej aktualne (w pełni uzasadnione). Autorka w swojej pracy podjęła się zadania oceny zależności pomiędzy stężeniem wybranych pierwiastków (Se, Zn, Cu, Mg, Cd, Pb), całkowitym



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



ZAKŁAD BROMATOLOGII

statusem antyoksydacyjnym we krwi, czynnikami żywieniowymi i środowiskowymi, przyjmowanymi lekami oraz stanem klinicznym osób ze stwardnieniem rozsianym. Istotnym, z punktu praktycznego, uzasadnieniem podjęcia w/w badań było stworzenie zaleceń żywieniowych dla osób chorych na stwardnienie rozsiane. Praca została wykonana w ramach programu: "Studiuję, badam, komercjalizuję – program wsparcia doktorantów UMB" Poddziałanie 8.2.1 Programu Operacyjnego Kapitał Ludzki, współfinansowanego przez Unię Europejską w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, którego Doktorantka była Stypendystką. Praca powstała w Zakładzie Bromatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem pani dr hab. Katarzyny Sochy, będącej promotorem pracy.

Formalna ocena rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa naukowa obejmuje 183 strony. Praca zawiera 11 rozdziałów, wśród których znajdują się: wykaz skrótów stosowanych w pracy (4 strony), opracowanie teoretyczne dotyczące epidemiologii i diagnostyki stwardnienia rozsianego oraz znaczenia diety w SM – wstęp dysertacji (32 strony), założenia i cel pracy (1 strona), materiał i metodyka badań (12 stron), wyniki badań (45 stron), omówienie wyników i dyskusja (30 stron), wnioski (1 strona), proponowane zalecenia żywieniowe dla osób chorych na stwardnienie rozsiane, stworzone na podstawie wyników własnych, publikacji naukowych oraz zaleceń IŻŻ w Warszawie (3 strony), streszczenie w języku polskim i angielskim (6 stron), piśmiennictwo (32 strony), załączniki: załącznik 1. kwestionariusz ankiety wywiadu żywieniowego; załącznik 2. wzór świadomej zgody pacjenta/osoby zdrowej na udział w badaniu (6 stron).

Dobór grupy badanej i wybór metod analitycznych wydają się być w pełni prawidłowe i aktualne. Badania przeprowadzono z udziałem 172 osób, w wieku 18 do 65 roku życia, w tym grupę kontrolną stanowiło 71 osób (osoby zdrowe) i 101 osób leczonych z powodu stwardnienia rozsianego w poradni neurologicznej. Diagnozy występowania SM u pacjentów dokonał lekarz neurolog na podstawie kryteriów McDonald, opisanych szczegółowo w części teoretycznej pracy. U wszystkich badanych osób postać choroby zakwalifikowano jako RR (rzutowo-remisyjną). Charakterystyka osób biorących udział w badaniu została przedstawiona w tabelach 4-5 i 7, jednakże warto byłoby uzupełnić informację dotyczącą wykształcenia i miejsca zamieszkania respondentów. Badania uzyskały akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku (numer R-I-002/70/2011). Do badań



zawartości wybranych pierwiastków w materiale biologicznym Doktorantka zastosowała metodę atomowej spektrometrii absorpcyjnej z atomizacją elektrotermiczną w kuwecie grafitowej (Se, Cu, Cd, i Pb) i atomizacją w płomieniu acetylenowo-powietrznym (Zn, Mg) z korekcją tła Zeemana. Wiarygodność zastosowanej metody analitycznej Doktorantka potwierdziła z zastosowaniem certyfikowanego materiału odniesienia (Seronorm 1309438 – surowica ludzka, 1406264 – krew pełna). Całkowity status antyoksydacyjny oznaczyła metodą spektrofotometryczną. Do badań sposobu żywienia respondentów Doktorantka wykorzystowała metodę 24-godzinnego wywiadu żywieniowego. Dodatkowo, w celu uzyskania informacji o częstotliwości spożywania poszczególnych grup produktów, przeprowadziła kwestionariusz, opracowany przez Doktorantkę, według wytycznych Komitetu Nauki o Żywieniu Człowieka PAN. Ocenę ilościową sposobu żywienia respondentów Doktorantka przeprowadziła z wykorzystaniem programu komputerowego Dieta 5 opracowanego przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie. Zastanawiające jest jednak dlaczego ankietę o sposobie żywienia wypełniło tylko 80 (na 101) osób chorych na SM i 40 (na 71) osób zdrowych?

Uzyskane wyniki badań Doktorantka przedstawiła w sposób czytelny i staranny, w części Wyniki Badań, w tabelach 10-37 oraz na rycinach 1-21.

W wyniku przeprowadzonych badań Autorka wykazała występowanie szeregu nieprawidłowości w sposobie żywienia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. A przecież nieprawidłowo zbilansowana dieta ma wpływ zarówno na przebieg choroby, jak również samopoczucie chorych. Autorka wykazała, iż diety pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie pokrywały zapotrzebowania na: wielonienasycone kwasy tłuszczowe, błonnik, witaminy: A, D, E, kwas foliowy, B12, C oraz składniki mineralne: K, Ca, Mg, Se, Cu, Zn. Brakuje jednak jasnej informacji na ile suplementacja stosowana przez pacjentów (39% pacjentów stosowało suplementację) uzupełnia w/w niedobory. Doktorantka w tabeli 18 przedstawiła analizę statystyczną częstotliwości spożywania poszczególnych grup produktów w grupie osób z SM i zdrowych.

Autorka wykazała, iż chorzy na stwardnienie rozsiane charakteryzowali się istotnie statystycznie niższym całkowitym statusem antyoksydacyjnym (TAS) w surowicy, w odniesieniu do osób zdrowych. Istotny wpływ na wartość TAS miały: płeć, palenie papierosów oraz przyjmowanie leków immunomodulujących (interferonu beta, octanu



glatirameru oraz natalizumabu). Co ciekawe Autorka wykazała, iż wartość TAS we krwi pacjentów ściśle koreluje z ich możliwościami wydolności ruchowej (osoby ze stężeniem TAS w surowicy poniżej wartości referencyjnej mogły przejść samodzielnie krótszy dystans, w odniesieniu do osób których stężenie TAS w surowicy krwi mieściło się w wartościach referencyjnych bądź było wyższe - około 500 metrów vs. 1500 metrów).

Istotną część pracy stanowi ocena stężenia wybranych pierwiastków w surowicy krwi osób chorych, w odniesieniu do osób zdrowych. Zarówno w przypadku mężczyzn, jak i kobiet, osoby z SM charakteryzowały się niższym stężeniem Se, Cu i Zn w surowicy krwi, w porównaniu do osób zdrowych. Jednocześnie Autorka wykazała występowanie wyższego stężenia Pb we krwi osób chorych w odniesieniu do kontroli. Uważa się, iż narażenie na Pb może być czynnikiem inicjującym powstawanie SM. Czy Doktorantka mogłaby wyjaśnić przyczynę występowania wyższego stężenia Pb we krwi osób chorych na stwardnienie rozsiane, w odniesieniu do osób zdrowych?

Duże znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu ma zachowanie homeostazy pomiędzy składnikami mineralnymi w organizmie, co również podkreśla Doktorantka w swojej pracy. Zaburzone proporcje molowych stosunków Cu/Zn oraz Se/Pb, Cu/Pb i Zn/Pb prawdopodobnie, jak podkreśla Doktorantka, mogą być wykorzystywane jako potencjalne markery stresu oksydacyjnego i procesu zapalnego występujących w stwardnieniu rozsianym. Autorka wykazała istotnie statystyczną zależność stanu niesprawności osób ze stwardnieniem rozsianym mierzonym skalą EDSS (Expanded Disability Status Scale) od stężenia Mg, Cu, Zn w surowicy krwi oraz stosunku Cu/Zn.

Najbardziej wartościowy fragment pracy stanowi propozycja zaleceń żywieniowych dla osób chorych na stwardnienie rozsiane, opracowanych na podstawie uzyskanych wyników badań, jak również dostępnego piśmiennictwa (Punkt 7). Warto dodać, iż bibliografia jest bardzo bogata, składa się z 356 pozycji, w tym aż 171 prac zostało opublikowanych w ciągu ostatnich 10 lat. Doktorantka wykonała wielokierunkową analizę statystyczną częstotliwości spożycia poszczególnych grup produktów spożywczych i stężeń wybranych pierwiastków we krwi osób z SM.

Z obowiązku recenzenta muszę przedstawić kilka uchybień, dostrzeżonych w tekście dysertacji. W przyszłości Doktorantka powinna unikać w pracach naukowych sformowań takich jak: „rozpoczyna pewną reakcję”, „Zn usuwa z błon komórkowych Cu oraz Fe”,



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



ZAKŁAD BROMATOLOGII

„suplement wielomineralny”, „połączony został poziom spożycia z poziomem ryzyka” „wyniki wykonane na 15 osobach”. Powinno być: kwas eikozapentaenowy (nie ekizopentaenowy). Niepotrzebne jest tłumaczenie skrótów w całej pracy (niezależnie od opracowanego wykazu skrótów i już wcześniejszego wytłumaczenia np. SOD, EPA, DHA). W pracy jest szereg błędów interpunkcyjnych (na stronach: 12, 14, 19, 23, 27, 31, 33, 34, 43, 50, 90, 102, 111, 115, 123).

W pracy występuje niezgodność numerów rycin z poniżej zawartym opisem w tekście (Ryciny 14-21).

Czy nie byłoby lepiej umieścić szczegółowy opis metod analitycznych (również ich wad i zalet) stosowanych w ocenie statusu antyoksydacyjnego w części „Materiał i metodyka”, zamiast w części „Omówienie wyników i dyskusja”?

Podsumowanie

Pomimo załączonych uwag, uważam, iż założenia i cel pracy zostały w pełni zrealizowane, a uzyskane wyniki mogą posłużyć jako cenne narzędzie do tworzenia programów zdrowotnych w zakresie żywienia chorych na stwardnienie rozsiane. Monitorowanie sposobu żywienia jest szczególnie istotne, albowiem wykazanie wad i nieprawidłowości, pozwala na odpowiednią i szybką ich korektę oraz przyczynia się do kształtowania prawidłowych nawyków żywieniowych, co jest szczególnie istotne w przypadku osób chorych na SM. Realizacja badań wymagała od Doktorantki ogromnego nakładu pracy i pełnego zaangażowania w realizowane badania. Z przekonaniem stwierdzam, iż recenzowana przez mnie dysertacja spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym, zwracam się z prośbą do Rady Wydziału o dopuszczenie pani magister Elżbiety Karpińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Barbara Bobrowska-Korczak