



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Lekarz , neurolog Marzena Zboch  
Dyrektor ds. medycznych  
Ośrodek Badawczo- Naukowo- Dydaktyczny  
Chorób Otępiennych Uniwersytetu Medycznego,  
im. Księdza Henryka Kardynała Gulbinowicza  
SP ZOZ w Ścinawie

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Tytuł pracy doktorskiej : **Ocena poziomu witaminy B12, kwasu foliowego, homocysteiny, kwasu metylomalonowego oraz reduktazy metyloctetrahydrofolianowej u chorych z otępieniem naczyniowym, mieszanym i typu Alzheimer'a.**

Promotor: prof. dr hab. Jerzy Leszek

Recenzenci :

prof. dr hab. Marek Sąsiadek  
Katedra Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

prof. dr hab. Andrzej Potemkowski  
Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

## Nota biograficzna

Marzena Zboch

Data urodzin 16.02.1965

Miejsce urodzenia Lubin

### Wykształcenie

1986-1991 Akademia Medyczna we Wrocławiu

1991-1993 Staż podyplomowy

IV 1998 Uzyskanie I stopnia specjalizacji z neurologii

IV 2001 Uzyskanie II stopnia specjalizacji z neurologii

### Przebieg pracy zawodowej

V 1993- IX 2007 Praca w Por. Neurologicznej w Polkowicach

IV 1994-XII 2006 Oddział Neurologiczny , Szpital Wojewódzki W Legnicy- asystent

Od X 2007 Ośrodek Badawczo- Naukowo- Dydaktyczny Chorób Otepiennych  
Uniwersytetu Medycznego, w Ścinawie - dyrektor ds. medycznych i po  
ordynator Oddz. Neurologicznego

### Dorobek naukowy

Zboch M, Gwizdak- Siwkowska B, Serafin J, Śmigórski K, Tyfel P, Leszek J. Niedobór witaminy B12 jako czynnik rozwoju procesu otępiennego. Medycyna Rodzinna 2010; 1:14-19

Zboch M. Serafin J, Śmigórski K, Tyfel P. Niedobór witaminy B12 a sprawność poznawcza pacjentów geriatrycznych z otępieniem. Postępy Psychiatrii i Neurologii. 2010; 19(4): 263-267

Zboch M, Leszek J. Znaczenie biologicznych markerów we wczesnej diagnostyce choroby Alzheimerera. Psychogeriatra Polska.2010;7(1):29-36

Doniesienie zjazdowe: V Kongres Psychogeriatryczny , „Leczenie stacjonarna w zaburzeniach otępiennych- blaski i cienie. Prezentacja Ośrodka Alzheimerowskiego w Ścinawie”

## STRESZCZENIE

### Wstęp

Choroba Alzheimera (AD) to najczęstszy zespół otępienny u osób w podeszłym wieku a zarazem narastający problem ekonomiczny i społeczny. Opracowanie skutecznych metod diagnostycznych i terapeutycznych utrudnia wciąż niewyjaśniona patogeneza AD.

Wyniki badań ostatnich lat zdają się sugerować, że wśród wielu czynników sprawczych zarówno w AD jak i otępieniu naczyniowym (VaD), czy mieszanym (MD) istotną rolę może odgrywać hiperhomocysteinemia (HHcy), wywołana najczęściej niedoborem cyjanokobalaminy, kwasu foliowego oraz dysfunkcjami enzymatycznymi uwarunkowanymi genetycznie.

Uzyskiwane wyniki oceny wzajemnych zależności pomiędzy poziomem Vit.B12, kwasem foliowym i Hcy a stanem funkcji poznawczych u osób starszych z otępieniem są rozbieżne, co tłumaczy się m.in. odmiennymi warunkami żywieniowymi i zróżnicowaniem genetycznym populacji, mogącymi mieć znaczenie dla metabolizmu i poziomu witamin w surowicy.

### Cel pracy

Ocena zależności pomiędzy występowaniem możliwych niedoborów kwasu foliowego i witaminy B12 oraz poziomem homocysteiny w AD, VaD i MD - uwzględniająca stężenie kwasu metylomalonowego oraz aktywność MTHFR – enzymu biorącego udział w przemianie folianów.

### Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 169 osób, w tym 49 osób z dgn. AD, 42 z VaD i 36 z MD. Grupę kontrolną, bez zaburzeń funkcji poznawczych i poważnych schorzeń somatycznych stanowiły 42 osoby. Wszyscy pacjenci przebyli internistyczne i neurologiczne badanie fizykalne, badanie psychiatryczne i neuropsychologiczne. Poziom cyjanokobalaminy i Fol metodą elektrochemiluminescencji oraz Hcy przy użyciu immunonefelometrii. Przeprowadzono również pomiar stężenia MMA w surowicy metodą chromatografii gazowo-cieczowej ze tandemową spektrometrią mas (GC-MSMS) i podjęto próbę badania spektrofotometrycznego aktywności MTHFR. Zaburzenia funkcji poznawczych opisano za pomocą skal neuropsychometrycznych: MMSE i CDR a zanik oun i przewlekłe zmiany naczyniopochodne, okołokomorowe mózgowia stwierdzone w obrazach MRI opisano odpowiednio przy pomocy wizualnych, subiektywnych skal oceny: skali Fazekas, MTA i GCA.

Analiza danych została przeprowadzona przy użyciu programów MedCalc oraz R. Normalność danych sprawdzona została przy pomocy testu Kołmogorowa-Smirnoffa. Zastosowano test t-Studenta i U Manna-Whitneya oraz test Kruskalla-Wallisa. W odpowiednich korelacjach użyto rang Spearmana oraz współczynnika korelacji Pearsona.

### Wyniki

W toku przeprowadzonych badań stwierdzono ujemną korelację między poziomem witaminy B12 a Hcy ( $p=0,0025$ ) oraz pomiędzy MMA i Vit. B12 w grupie chorych z otępieniem ( $p=0,0265$ ) i w podgrupie z MD ( $p=0,0092$ ). Nie stwierdzono zależności między stężeniem kobalaminy i Fol, Fol i MMA oraz bezpośredniej korelacji między poziomem Fol i Hcy w całej analizowanej grupie. Poziom Hcy i MMA okazał się istotnie wyższy u osób, u których mediana stężenia Vit. B12 jest niższa od 200 pmol/l ( $p=0,0026$ ).

Mediana stężenia witaminy B12 u chorych z otępieniem była niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (różnica bliska istotności statystycznej,  $p=0,0946$ ). W grupie z niższym poziomem Fol od 4ng/ml wzrasta stężenie Hcy ( $p=0,016$ ) ale nie MMA.

Natomiast u chorych z otępieniem, w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie statystycznie niższy poziom kwasu foliowego ( $p=0,04$ ) i większe stężenie homocysteiny ( $p=0,0442$ ). Nie wykazano różnic w poziomie kwasu foliowego i Hcy w badanych grupach chorych (AD, MD i VaD).

Nie potwierdzono zależności między wynikiem MMSE, a stężeniem Vit. B12, Fol, MMA i Hcy w całej badanej grupie i związku pomiędzy punktacją CDR, a poziomem B12, MMA i Hcy. Poziom Fol w grupie kontrolnej był istotnie wyższy w porównaniu do grupy z otępieniem umiarkowanym – CDR 2, ( $p=0,0475$ ).

Uogólniony zanik mózgu i zanik hipokampa u osób w grupie kontrolnej był istotnie mniejszy w porównaniu z pacjentami z AD, MD i VaD ( $p<0,0001$ ). Nie wykazano różnic w wynikach GCA i MTA między grupami chorych z AD, MD i VaD.

Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy ocenianymi substancjami biochemicznymi (Vit. B12, Fol, MMA i Hcy) a wynikami skal GCA, MTA i skali Fazekas. Jedynie bliska istotności statystycznej okazała się korelacja pomiędzy poziomem Hcy a wynikiem w skali Fazekas w grupie pacjentów z MD ( $p=0,0778$ ), pomiędzy stężeniem Hcy a wynikiem skali MTA w grupie VaD ( $p=0,0636$ ) oraz korelacja MMA z MTA u osób bez zaburzeń funkcji poznawczych.

Nie stwierdzono aktywności enzymatycznej MTHFR w surowicy, przeprowadzone postępowanie wykazało, że aktywność tego enzymu należy oceniać badając limfocyty.

#### **Wnioski:**

1. W całej grupie chorych z otępieniem, obejmującej pacjentów z AD, MD i VaD, stwierdzono istotnie wyższy poziom homocysteiny w porównaniu z osobami bez zaburzeń funkcji poznawczych, co może sugerować możliwy udział hiperhomocysteinemii w rozwoju demencji bez wskazywania na jej rodzaj i stopień zaawansowania.
2. Wzrost poziomu Hcy odnotowano przy stężeniach Vit. B12 i Fol mieszających się w dolnych przedziałach normy, co sugeruje, że hiperhomocysteinemia może być czułym wskaźnikiem metabolicznego niedoboru cyjanokobalaminy i kwasu foliowego.
3. Potwierdzenie obniżonego poziomu kwasu foliowego, korelującego ze stopniem zaawansowania demencji w badanej grupie, może przemawiać z jego udziałem w patogenezie otępienia, ale nie warunkuje jego rodzaju.
4. Bliska istotności statystycznej, obniżony poziom Vit. B12 u chorych z otępieniem, wymaga potwierdzenia w badaniach obejmujących większą grupę pacjentów.
5. Wykazanie u chorych z otępieniem ujemnej korelacji kwasu metylomalonowego ze stężeniem cyjanokobalaminy, pozostającej w zakresie dolnych norm laboratoryjnych oraz brak takiej zależności z Fol wskazuje, na to że MMA jest czułym i bardziej swoistym od Hcy markerem niedoboru cyjanokobalaminy.
6. Wykazanie dodatniej korelacji pomiędzy zanikiem hipokampa, zanikiem uogólnionym mózgowia i przewlekłymi zmianami naczyniopochodnymi okołokomorowymi, może wskazywać na wzajemne zależności tych procesów.

