



recenzja rozprawy doktorskiej: Natalia Lesiewska
UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

KATEDRA PSYCHIATRII

Prodziekan
Wydziału Lekarskiego
ds. Nauki

Kierownik
Studiów Doktoranckich
na Wydziale Lekarskim

Kierownik: Prof. dr hab. med. Jan Jaracz

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

ul. Szpitalna 27/33
60-572 Poznań

tel.: 61 8491 531 , 61 8475 087

fax: 618480 392

email: psychiatria@ump.edu.pl

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Natalii Lesiewskiej pt.: „Korelaty kliniczne, biochemiczne i genetyczne temperamentu afektywnego objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych”. Na rozprawę doktorską składa się cykl trzech publikacji:

1. Bieliński M., Lesiewska N., Junik R., Kamińska A., Tretyn A., Borkowska A.: Dopaminergic Genes Polymorphisms and Prefrontal Cortex Efficiency Among Obese People - Whether Gender is a Differentiating Factor? *Curr Mol Med.* 2019;19:405-418.
2. Lesiewska N., Borkowska A., Junik R., Kamińska A., Pulkowska-Ulfig J., Tretyn A., Bieliński M.: The Association Between Affective Temperament Traits and Dopamine Genes in Obese Population. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1847.
3. Lesiewska N., Kamińska A., Junik R., Michalewicz M., Myszkowski B., Borkowska A., Bieliński M.: Affective Temperament and Glycemic Control - The Psychological Aspect of Obesity and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:4981-4991.

Otyłość jest obecnie jednym z ważniejszych problemów zdrowotnych. Według szacunków WHO nadwaga występuje u 39% osób dorosłych, a otyłość (BMI > 30 kg/m²) u 13%. Wskaźniki te są wyższe w krajach rozwiniętych. Z badań epidemiologii otyłości wynika, że ponad połowa Polaków (59%) ma problem z nadwagą, w tym ponad jedna piąta (21%) z otyłością. Głównymi celami przeprowadzonych badań była ocena zależności między otyłością a cechami temperamentu afektywnego, dysfunkcjami kory przedczołowej, a także roli polimorfizmów genów przekazywania dopaminergicznego w otyłości, kształtowaniu cech temperamentu afektywnego oraz funkcjonowaniu kory przedczołowej.

Recenzowana rozprawa składa się z następujących rozdziałów:

1. Publikacje wchodzące w skład pracy doktorskiej, 2. Wstęp, 3. Cele pracy, 4. Metodologia, 5. Cykl publikacji, 6. Podsumowanie i implikacje kliniczne, 7. Załączniki, 8. Piśmiennictwo oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

W pracy nr 1 Doktorantka wraz z zespołem oceniała zależności między funkcjami kory przedczołowej, ocenianymi przy pomocy Testu Sortowania Kart Wisconsin, a polimorfizmami genów związanych z przekąźnictwem dopaminergicznym (DAT1, COMTVal158 Met i DRD4) u osób otyłych. Przesłanką do przeprowadzenia tych badań były wcześniejsze doniesienia, w których wskazywano, że osoby otyłe cechuje obniżenie sprawności procesów poznawczych, w tym funkcji wykonawczych. Ponieważ neurony dopaminergiczne są związane z funkcjami poznawczymi, przyjęto że ich dysfunkcja może prowadzić do ich zakłócenia. Przeprowadzone badania i analiza ich wyników potwierdziły związki między polimorfizmem genu COMT Met/Met, a zwłaszcza Met/Val, który u kobiet wiązał się z lepszymi wynikami w teście WCST w porównaniu do osób homozygotycznych Val/Val. Podobne zależności dotyczyły występowania u kobiet powyżej 45 roku życia allelu 10 (długiego) genu DAT1, a także genu DRD4. Różnice międzypłciowe Doktorantka wyjaśnia wpływem estrogenu na przekąźnictwo dopaminergiczne.

Celem publikacji nr 2 była ocena zależności między przekąźnictwem dopaminergicznym a cechami temperamentu afektywnego u osób otyłych. Formułując hipotezy badawcze przyjęto możliwość związku między większym BMI a obecnością niektórych cech temperamentu afektywnego stanowiących czynnik ryzyka wystąpienia depresji. Ponadto Doktorantka wraz z zespołem oceniali zależności między polimorfizmami genów związanych z przekąźnictwem dopaminowym (COMTVal158Met, DRD4 oraz DAT1) a cechami temperamentu afektywnego. Badania wykazały, że u kobiet większe nasilenie temperamentu hipertymicznego wiązało się z większymi wartościami BMI, a u mężczyzn związki takie dotyczyły temperamentu cyklotymicznego i drażliwego. Wykazano zależność między obecnością heterozygotycznego wariantu genu COMT a nasileniem temperamentu cyklotymicznego i drażliwego.

Celem badań opisanych w 3. pracy z tego cyklu była ocena zależności między wymiarami temperamentu afektywnego a gospodarką węglowodanową w trzech grupach osób z otyłością. Badaniami objęto chorych (1) z cukrzycą typu 2, (2) osoby z zaburzoną tolerancją glukozy / nieprawidłowymi wartościami glukozy na czczo oraz (3) grupę kontrolną osób zdrowych. Analiza danych wykazała, że w grupie osób z cukrzycą typu 2, temperament depresyjny, cyklotymiczny oraz lękowy wiązały się z gorszą kontrolą glikemii ocenianej przy pomocy stężenia hemoglobiny glikowanej oraz stężenia glukozy na czczo. Wykazano także, że

temperament hipertymiczny u osób z cukrzycą typu 2 wykazywał związek z lepszą kontrolą glikemii, odwrotnie niż u osób otyłych ze stanem przedcukrzycowym.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że trzy prace wchodzące w skład cyklu zostały opublikowane w czasopiśmie z listy JCR o wysokich współczynnikach wpływu.

W dalszej części rozprawy Doktorantka omówiła przesłanki, które skłoniły ją do zainteresowania się problematyką otyłości i jej uwarunkowań. Przedstawiła także dane na temat epidemiologii otyłości oraz jej związku z innymi chorobami, w tym także z cukrzycą. Następnie zaprezentowała dane na temat związków otyłości i cukrzycy z występowaniem dysfunkcji poznawczych, a także zaburzeń psychicznych w tym depresji. Przytoczone zostały także wyniki badań, które wskazują zależności między cechami temperamentu afektywnego wg koncepcji Hagopa Akiskala a niektórymi chorobami somatycznymi. W dalszej części lek. med. Natalia Lesiewska przedstawiła rolę układu dopaminergicznego z uwzględnieniem funkcji tzw. układu nagrody w regulacji zachowania człowieka, w tym regulacji procesów łaknienia. Czynnikiem wpływającym na funkcjonowanie tego układu są geny kodujące (1) transporter dopaminy (DAT1), (2) receptor dopaminy D4 (DRD4) i katechol-o-metylotransferazę (COMT) enzym katabolizujący dopaminę. Polimorfizmy tych genów mają znaczenie w patogenezie otyłości, ale także zaburzeń afektywnych i schizofrenii. Związane są także z niektórymi wymiarami temperamentu afektywnego. Wiele danych wskazuje także na ich wpływ na sprawność funkcji wykonawczych.

Uwzględniając te przesłanki oraz luki w zakresie wiedzy na temat złożonych mechanizmów patogenetycznych otyłości, Doktorantka sformułowała 4 cele badawcze oraz 4 hipotezy badawcze. Zakładają one istnienie zależności między otyłością a funkcjami kory przedczołowej, a także cechami temperamentu afektywnego, które z kolei mogą wpływać na gospodarkę węglowodanową. Z kolei liczne dane wskazują, że polimorfizmy genów układu dopaminergicznego wykazują związek z otyłością, dysfunkcjami poznawczymi oraz cechami temperamentu afektywnego.

Badaniem 1. objęto 248 pacjentów z otyłością, badaniem 2. 245 osób, a w badaniu 3. Wzięło udział 185 chorych z otyłością.

Ocena:

Biorąc pod uwagę jak istotnym problemem zdrowotnym jest obecnie otyłość, wyniki przeprowadzonych badań można uznać za wartościowe i oryginalne. Dostarczają one bowiem interesujących informacji, które wyjaśniają powiązanie wymienionych aspektów patogenezy otyłości. Mają one także wymiar praktyczny. Wykazanie zależności między temperamentem

afektywnym a kontrolą glikemii może pozwolić na profilowanie osób otyłych z zaburzeniami kontroli gospodarki węglowodanowej pod kątem problemów emocjonalnych i objęcie ich opieką psychoterapeutyczną lub psychiatryczną. To z kolei przyczynić się może do skuteczniejszego postępowania zmierzającego do spadku masy ciała i kontroli glikemii, na przykład poprzez odpowiednią psychoedukację. Ważne są także wyniki wskazujące na zróżnicowane podłoże genetyczne związane z polimorfizmami genu COMTVal158Met. Wiedza na ten temat powinna być uwzględniona także w ocenie znaczenia cech temperamentu afektywnego jako czynnika ryzyka zaburzeń afektywnych, które często towarzyszą otyłości.

Rozprawa doktorska lek. med. Natalii Lesiewskiej jest przykładem przemyślanego i konsekwentnego formułowania, a następnie rozwiązywania problemów badawczych, które są istotne dla poznania złożonych mechanizmów otyłości, ale mają także znaczenie aplikacyjne. Do badania tych problemów zastosowano adekwatną dla tych celów metodologię. Doktorantka zaprezentowała umiejętność dostrzegania złożonych zależności między badanymi zmiennymi oraz ich syntetycznej analizy. Rozdziały 2-6 zostały napisane profesjonalnie, a ich treść wskazuje na szeroką wiedzę teoretyczną i praktyczną oraz umiejętność wnikliwej interpretacji wyników własnych oraz danych z literatury. Wyniki przedstawiono w 12 czytelnym tabelach.


Przegląd piśmiennictwa został przeprowadzony na podstawie 128 dobrze dobranych publikacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. med. Natalii Lesiewskiej pt.: „Korelaty kliniczne, biochemiczne i genetyczne temperamentu afektywnego objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych” stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego oraz spełnia wymogi art. 14 ust. 2 pkt 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jednolity Dz. U. z 2017 r., poz. 1789).

W związku z powyższym, przedstawiam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie lek. med. Natalii Lesiewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na powyższe walory uważam, że praca zasługuje na wyróżnienie.

Poznań, 28.11.2022


prof. dr hab. Jan Jaracz