



Katedra i Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej

Wydziału Nauk medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ul. Ziołowa 45, 40-635 Katowice

tel/fax: 32 2059260

e-mail: psych1@sum.edu.pl

www.sum.edu.pl

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Krysta, prof. SUM

Katowice, 19.12.2022 r.

Katedra i Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej

Wydział Nauk Medycznych w Katowicach

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. Natalii Lesiewskiej pt: Korelaty kliniczne, biochemiczne i genetyczne temperamentu afektywnego, objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych.

Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym Pana Doktora habilitowanego nauk medycznych, Profesora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Macieja Bielińskiego.

Recenzowana rozprawa posiada wszystkie wymagane elementy strukturalne. Została napisana bardzo starannie pod względem edytorskim. Pracę przeczytałem z zaciekawieniem, a poruszany temat świadczy o nowoczesności badania.

Praca zawiera wykaz 3 publikacji dotyczących klinicznych, biochemicznych i genetycznych korelatów temperamentu afektywnego, objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych. Podjęty przez Doktorantkę temat jest bardzo ważny i aktualny ze względu na rosnącą w naszej populacji liczbę pacjentów cierpiących z powodu otyłości i chorób współistniejących takich jak cukrzyca.

Jak opisano we wstępie, opublikowane dotąd wyniki badań, które dotyczyły temperamentu afektywnego, polimorfizmów genów dopaminergicznych oraz funkcji wykonawczych przeprowadzone były na osobach o prawidłowej masie ciała lub czynnik otyłości nie był brany pod uwagę w analizie statystycznej.

Literatura przedstawia niewiele prac, które omawiają powyższe zagadnienia w populacji otyłej. Z uwagi na to, że polimorfizmy genów dopaminergicznych, funkcje wykonawcze, a także temperament afektywny wiążą się z patogenezą otyłości, dalsze badania naukowe w tym zakresie mogą przyczynić się do lepszego zrozumienia w jaki sposób osoby, które miały wcześniej prawidłową wagę zapadają na otyłość. Ponadto wyniki tych badań mogą dostarczyć przydatnych informacji w celu lepszego określenia grupy ryzyka pacjentów z otyłością — co wiąże się również z wykreowaniem skuteczniejszych programów profilaktycznych, a także programów leczenia otyłości, zapobiegania jej nawrotom oraz dalszym jej powikłaniom.

W wykazie 3 ważnych dla dysertacji publikacji lek. Natalia Lesiewska jest pierwszym autorem 2 artykułów oraz drugim autorem 1 artykułu. Łączny IF wynosi 9,318, a pkt MNiSW 310. Podaję poniżej tytuły artykułów:

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. doi: 10.2174/1566524019666190424143653. (IF - 1.600; MNiSW: 70 pkt)

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. doi: 10.3390/ijms20081847. (IF- 4.55; MNiSW: 140 pkt)

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. doi: 10.2147/DMSO.S342185. (IF- 3.168; MNiSW: 100 pkt)

Jako cele badania Doktorantka wymieniła następujące zagadnienia:

1. Czy allele genów modulujących przekąźnictwo dopaminergiczne są związane z nasileniem poszczególnych temperamentów afektywnych u osób otyłych?
2. Czy poszczególne odmiany genów modulujących przekąźnictwo dopaminergiczne są związane z różnym funkcjonowaniem kory przedczołowej mierzonej za pomocą testu WCST?
3. Czy płeć jest czynnikiem różnicującym wyniki funkcji wykonawczych mierzonych za pomocą testu WCST w grupie otyłych?
4. Czy u osób otyłych z cukrzycą lub stanem przedcukrzycowym, poszczególne wymiary temperamentu afektywnego wykazują istotne zależności, z parametrami biochemicznym wyrównania gospodarki węglowodanowej?

Doktoranta postawiła następujące hipotezy badawcze:

1. Większe nasilenie otyłości wykazuje dodatni związek z temperamentami afektywnymi związanymi z wyższą podatnością do rozwoju zaburzeń afektywnych oraz współwystępowaniem zaburzeń funkcjonowania kory przedczołowej mózgu.
2. U osób otyłych temperament afektywny związany jest z gorszymi wynikami parametrów biochemicznych wyrównania gospodarki węglowodanowej.
3. Badane polimorfizmy genów przekąźnictwa dopaminergicznego (COMTVal158Met, DAT1, DRD4) wykazują istotnie różne zależności w aspektach nasilenia otyłości, wyrażenia temperamentów afektywnych oraz funkcjonowania kory przedczołowej mózgu.
4. u osób otyłych płeć jest istotnym czynnikiem różnicującym od polimorfizmów genów dopaminergicznych (COM4Val158Met, DAT, 1DRD4).

Cele szczegółowe pracy zaproponowane przez Doktorantkę to:

1. Ocena temperamentu afektywnego za pomocą skali TEMPS-A w populacji otyłych.
2. Ocena nasilenia objawów depresyjnych w grupie badanej.
3. Analiza różnic w zakresie temperamentów afektywnych mierzonych za pomocą kwestionariusza TEMPS-A w polimorfizmach genów dopaminergicznych u osób otyłych.
4. Ocena funkcji wykonawczych w grupie osób otyłych za pomocą testu WCST.
5. Analiza różnic w zakresie parametrów funkcji wykonawczych mierzonych za pomocą WCST w polimorfizmach genów dopaminergicznych u osób otyłych.

6. Analiza zależności pomiędzy parametrami demograficznymi a wynikami testu WCST.
7. Ocena zależności między wynikami temperamentu afektywnego a zaburzeniami gospodarki i węglowodanowej u osób otyłych.
8. Ocena zaburzeń depresyjnych w kontekście wyników skali TEMPS-A, badań biochemicznych gospodarki węglowodanowej oraz czynników demograficznych.

Metody badawcze lek. Natalia Lesiewska opisała satysfakcjonująco, co pozwala zainteresowanym osobom na posłużenie się tą częścią rozprawy w celu przeprowadzenia podobnych metodologicznie badań.

Cykl publikacji powstał w oparciu o analizę wyników badania przeprowadzonego na 320 pacjentach - 218 osób stanowiły kobiety, zaś 102 osoby stanowili mężczyźni. Uczestnikami badania były osoby otyłe polskiej narodowości i rasy kaukaskiej w wieku 18-69 lat. Rekrutacja odbywała się w przyszpitalnej poradni należącej do Kliniki Endokrynologii i Diabetologii w Szpitalu Uniwersyteckim nr 1, im. dr. A. Jurasza.

Po rekrutacji do badania naukowego z każdym pacjentem zebrano wywiad chorobowy, przeprowadzono badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi tętniczej, a także wykonano pomiary antropometryczne. Każdy pacjent był szczegółowo poinformowany o założeniach i celach badania oraz jego przebiegu. Uczestnikom przedstawiono formularz zgody na udział w badaniu, który powstał w oparciu o wzór Komisji Bioetycznej zgodnie z Deklaracją Helsińską. Ponadto Komisja Bioetyczna przy Collegium Medicum UMK wyraziła zgodę na przeprowadzenie badania - nr uchwały 533/2008r.

Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania:

1. rozpoznana otyłość prosta;
2. pełnoletność;
3. świadoma zgoda na udział w badaniu.

Otyłość prostą rozpoznawano na podstawie obliczonego wskaźnika masy ciała body mass index (BMI) wyrażonego w kg/m². Wartość równa lub większa od 30 wskazywały na otyłość. Wtórne przyczyny otyłości zostały wykluczone w oparciu o wyniki badań hormonalnych i metabolicznych.

Zastosowano poniższe kryteria wykluczające z badania:

1. obciążenie poważnymi schorzeniami somatycznymi jak np. choroby sercowo-naczyniowe - przy czym obciążenie cukrzycą czy nadciśnieniem tętniczym nie wykluczało z badania;
2. obciążenie chorobami psychiatrycznymi lub neurologicznymi;
3. uzależnienia od substancji psychoaktywnych lub alkoholu;
4. otyłość wtórna.

Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem następujących narzędzi badawczych:

- Test Sortowania Kart Wisconsin (WCST)
- Temperament Evaluation of Memphis Pisa Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A)
- Skala depresji Becka (BDI)
- Badanie polimorfizmów genów dopaminergicznych metodą PCR-RLFP i PCR-VNTR
- test obciążenia roztworem glukozy (OGTT)
- badanie poziomu hemoglobiny glikowanej A1c(HbA1c)
- wartość glikemii na czczo (FPG)
- wartość C-peptydu

Wykorzystane analizy i prezentacje graficzne są przejrzyste, właściwe i w pełni adekwatne do trudnego przedmiotu badań. Opis wyników we wszystkich 3 publikacjach, jak i w podsumowaniu prac w ramach dysertacji jest kompletny i szczegółowy.

Dla wykazania słuszności celu głównego i celów szczegółowych Doktorantka skonfrontowała wyniki z dostępnym piśmiennictwem w obszernej i dającej dowody znakomitej znajomości problemu dyskusji we wszystkich 3 publikacjach. Wyjaśniła zastosowane zmienne niezależne i zależne w interpretacji uzyskanych wyników.

W ocenianej pracy cenne jest ujęcie wyników we wnioskach, które są zwieńczeniem badań i analiz oraz stały się odpowiedzią na postawione cele - główny i szczegółowe. Badaczka sformułowała następujące wnioski końcowe w pracy doktorskiej:

W przeprowadzonym cyklu publikacji dokonano analizy polimorfizmów genów dopaminergicznych, także badania funkcji poznawczych i temperamentu afektywnego

w populacji otyłej. Ponadto oceniono korelację temperamentu afektywnego z czynnikami biochemicznymi w populacji otyłej obciążonej zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

1. W pierwszej z przeprowadzonych analiz wykazano, że w grupie otyłych funkcje wykonawcze i zależne są od nasilenia transmisji dopaminergicznej w kształcie odwróconej litery "U", co jest uwarunkowane przez polimorfizm genu COMTVal158Met. Różnice w wynikach testu oceniającego funkcje wykonawcze między otyłymi kobietami, a mężczyznami mogą wynikać z hormonów płciowych, tj. estrogenów, które wpływają na transmisję dopaminergiczną.

2. W drugiej pracy analizowano korelację temperamentu afektywnego z polimorfizmami genów dopaminergicznych. Otrzymane wyniki wskazują na to, że istnieje zależność między polimorfizmem genu COMT a nasileniem wymiarów temperamentu afektywnego: drażliwego i cyklotymicznego. Przekąźnictwo dopaminergiczne uwarunkowane przez polimorfizm tego genu może przyczynić się do ekspresji cech temperamentów drażliwego i cyklotymicznego. Cechy te mogą stanowić czynnik ryzyka rozwoju chorób afektywnych w grupie pacjentów otyłych. Na podstawie analizy polimorfizmy genów DRD4 i DAT1 zdają się nie wpływać na nasilenie poszczególnych wymiarów temperamentu afektywnego.

3. Ostatnia praca z cyklu publikacji dotyczyła oceny roli temperamentu afektywnego ze statusem glikemii oraz kontrolą glikemii u pacjentów otyłych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Wyniki analizy nie wykazały, różnicy w kontekście wymiarów temperamentu afektywnego u pacjentów otyłych z cukrzycą typu 2 lub stanem przedcukrzycowym w porównaniu do pacjentów otyłych. Tym samym, pacjenci otyli z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej prawdopodobnie nie posiadają dodatkowego (genetycznego) czynnika ryzyka, który by sprzyjał rozwojowi chorób afektywnych. Przeprowadzona analiza wykazała związek między wymiarami temperamentu i statusem glikemii zarówno u pacjentów obciążonych cukrzycą typu 2 jak i stanem przedcukrzycowym. W grupie otyłych z cukrzycą typu 2 temperament lękowy może przyczynić się do gorszej kontroli glikemii wyrażonej za pomocą HbA1c. Ponadto uzyskane wyniki badań wskazują na dwuznaczną rolę temperamentu hipertymicznego w statusie glikemii u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym i cukrzycą typu 2.

Przystępując do oceny pracy pragnę na wstępie zwrócić uwagę na kilka jej elementów, które moim zdaniem wymagają korekty:

1. W opisie metodologii proponuję zamienić określenie „chorobami psychiatrycznymi” na „chorobami psychicznymi”.
2. Również w opisie metodologii proponuje zamieść sformułowanie „uzależnienia od substancji psychoaktywnych lub alkoholu” na „uzależnienia od substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu”, ponieważ alkohol także jest substancją psychoaktywną.
3. W podsumowaniu wyników znalazł się drobny błąd gramatyczny w zdaniu: „Różnice w wynikach testu oceniającego funkcje wykonawcze między otyłymi kobietami, a mężczyznami może wynikać z hormonów płciowych, tj. estrogenów, które wpływają na transmisję dopaminergiczną.” Poprawna forma to „mogą wynikać”.

Podsumowując, badania podjęte przez lek. Natalię Lesiewską znajdują pełne uzasadnienie, zostały zaplanowane i przeprowadzone w sposób prawidłowy, a uzyskane wyniki Doktorantka przedyskutowała w sposób bardzo dojrzały. Poza tym, Autorka wykazała się szeroką znajomością literatury z zakresu zagadnień dotyczących tematu pracy.

Nieliczne uwagi zostały dokonane z obowiązku recenzowania i nie mają kardynalnego wpływu na całościową ocenę rozprawy. Należy podkreślić, że praca stanowi przydatne źródło informacji dla specjalistów psychiatrów, diabetologów i psychologów.

Oceniając cele pracy, dobór materiału i zastosowane metody należy je uznać za właściwe, pozwalają analizować ważny problem badawczy, sporadycznie oceniany w tej formie. Jego zrealizowanie należało do przedsięwzięć trudnych, wymagających ogromnego nakładu pracy zespołu badawczego, cierpliwości i wytrwałości, dobrego przygotowania, znajomości badanej problematyki powiązania wzajemnie na siebie oddziałujących czynników.

W związku z tym stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Natalii Lesiewskiej pt: Korelaty kliniczne, biochemiczne i genetyczne temperamentu afektywnego, objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2021 r., poz. 478 ze zm.) to jest stanowi oryginalne rozwiązanie problemu

naukowego, dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Doktorantki w dyscyplinie oraz, że Doktorantka posiada umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Zwracam się z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum i.m Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o **dopuszczenie** lek. Natalii Lesiewskiej do dalszych faz przewodu doktorskiego i **wyróżnienie** pracy doktorskiej.

Katowice, 19. 12. 2022r Dr hab. n. med. i n. o zdr. Krzysztof Krysta, Prof. SUM



Dr hab. n. med. Krzysztof Krysta
Profesor badawczo-dydaktyczny
KLINIK. REHABILITACJI PSYCHIATRYCZNEJ
KATEDRY PSYCHIATRII DOROSŁYCH
ŚLĄSKIEGO UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
W KATOWICACH