

Recenzja pracy
Wniosek o wyrażenie

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Leksowski
Przedkian
Wydział Lekarskiego
ds. Nauki

1

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Leksowski
Grudziądz, 28.03.2022.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Leksowski

Oddział Chirurgii Ogólnej i Bariatrycznej

Regionalny Szpital Specjalistyczny w Grudziądzu

Ocena

rozprawy doktorskiej lek. Natalii Lesiewskiej p.t. "Korelaty kliniczne, biochemiczne i genetyczne temperamentu afektywnego, objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych".

Recenzja zlecona uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 16.02.2022.

Otyłość jest chorobą przewlekłą, która przybierając rozmiary pandemii stanowi obecnie jeden z głównych problemów zdrowotnych we współczesnym świecie. Z danych opublikowanych przez Główny Urząd Statystyczny oraz Ministerstwo Zdrowia w 2019 roku wynika, że nadwagę ma już trzech na pięciu dorosłych Polaków, a co czwarty jest otyły. Niepokój budzi zwłaszcza fakt gwałtownego wzrostu występowania nadwagi i otyłości u dzieci i młodzieży. Narodowy Fundusz Zdrowia szacuje, że w 2025r. 30% obywateli naszego kraju będzie cierpiało na otyłość, głównie z powodu rozpowszechnienia diety wysokoenergetycznej połączonej z siedzącym trybem życia. Poza chorobami somatycznymi chorzy na otyłość skarżą się na stany depresyjne, zaburzenia nastroju oraz zaniżone poczucie własnej wartości. Pogłębia to problem nadmiernej masy ciała, ponieważ jedyną przyjemnością pozostaje wówczas jedzenie. Badania naukowe potwierdzają związek otyłości z dysfunkcją mózgu, a zwłaszcza z występującymi u tych chorych zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi. Na ich rozwój wpływ ma także towarzysząca otyłości cukrzyca typu 2. Poza chorobami afektywnymi, otyłość przyczynia się do pogorszenia funkcji poznawczych tych chorych i jest związana z deterioracją

w zakresie uwagi, pamięci, przetwarzania informacji, czy funkcji wykonawczych. Związek między depresją a otyłością powoduje konieczność poszukiwania nowych metod diagnostycznych, dzięki którym możliwe będzie wyodrębnienie chorych z grupy ryzyka i wdrożenie odpowiedniej profilaktyki zapobiegającej rozwojowi tych chorób. Wykazano, że odpowiedzialne za rozwój otyłości i zaburzeń depresyjnych mogą być zaburzenia w szlakach dopaminergicznego układu nagrody. Wiadomo już, że istnieją odmiany genów modulujących przekąźnictwo dopaminergiczne, które istotnie wiążą się z wyższymi wartościami BMI oraz dalszym ryzykiem przyrostu masy ciała i są istotnie związane z chorobami psychicznymi.

Do oceny przedstawiono mi pracę stanowiącą formę spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych. Praca poza cyklem trzech doniesień wchodzących w skład rozprawy doktorskiej zawiera rozdziały takie jak wstęp, cele, metodologię, podsumowanie i implikacje kliniczne, załączniki (12 tabel), piśmiennictwo oraz streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wstęp **stanowi** zwięzłe, przejrzyste i wyczerpujące przedstawienie związku otyłości z dysfunkcją mózgu oraz zwiększoną zachorowalnością na choroby psychiczne, zwłaszcza zaburzenia depresyjne i lękowe. Doktorantka zwróciła także uwagę na istotną rolę w powstawaniu otyłości zaburzeń przekąźnictwa dopaminy jako głównego neuroprzekąźnika w układzie nagrody.

Doktorantka wyznaczyła sobie 4 problemy badawcze, 4 hipotezy badawcze oraz 8 celów szczegółowych

A. Problemy badawcze: 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 biochemicznymi wyrównania gospodarki węglowodanowej?

B. 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 funkcjonowanie poznawcze zależne od polimorfizmów genów dopaminergicznych (COMTVal158Met, DAT,1 DRD4).

C. Cele szczegółowe: 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 parametrami demograficznymi a wynikami testu WCST. 7. Ocena zależności między wynikami temperamentu afektywnego a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej u osób otyłych. 8. Ocena zaburzeń

depresyjnych w kontekście wyników skali TEMPS-A, badań biochemicznych gospodarki węglowodanowej oraz czynników demograficznych.

Metodologia Cykl publikacji powstał w oparciu o analizę wyników badania przeprowadzonego na 320 chorych, w tym 218 kobiet i 102 mężczyzn, w wieku 18-69 lat. Otyłość prostą rozpoznawano na podstawie wskaźnika masy ciała (BMI). Przyjęto następujące kryteria włączenia do badania: 1. rozpoznana otyłość prosta; 2. pełnoletność; 3. świadoma zgoda na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: 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. Wtórne przyczyny otyłości zostały wykluczone w oparciu o wyniki badań hormonalnych i metabolicznych. Wszystkim badanym pobierano krew na badania genetyczne oraz biochemiczne i poddano analizie neuropsychologicznej za pomocą testów komputerowych i papierowych kwestionariuszy. Wyniki badań poddano analizie statystycznej wykorzystując do tego celu program komputerowy Statistica w wersji 13.0.

Cykl prac obejmuje trzy oryginalne doniesienia naukowe w postaci publikacji w recenzowanych czasopismach medycznych o łącznym IF wynoszącym 9,318 i sumarycznej punktacji MNiSW 310 pkt.. W dwóch pracach doktorantka jest pierwszym autorem, a w jednej drugim.

Omówienie cyklu prac

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? Current Molecular Medicine 2019;19:1-14. doi:10.2174/1566524019666190424143653.

W analizie wykorzystano wyniki 248 otyłych chorych (179 kobiet i 69 mężczyzn). Średnia wieku wynosiła 44,5 lat dla kobiet oraz 45 lat dla mężczyzn. Celem analizy była ocena korelacji między funkcją kory przedczołowej a polimorfizmami genów dopaminergicznych DAT1, COMT Val158Met, DRD4. Do oceny neuropsychologicznej wykorzystano Test Sortowania Kart Wisconsin - Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Do analizy wyników testu wybrano następujące parametry: 1. odsetek błędów perseweracyjnych (WCST_P), 2. odsetek błędów nieperseweracyjnych (WCST_NP) 3. liczba poprawnie ułożonych kategorii (WCST_CC) 4. procent odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (WCST_CLR), 5. liczba kart potrzebnych do ułożenia pierwszej kategorii (WCST_1st). Polimorfizmy genów dopaminergicznych, które zostały włączone do analizy, oznaczono za pomocą metod PCR-RFLP i PCR-VNTR. Wyniki korelacji między wiekiem BMI oraz wynikami testu WCST a płcią męską i żeńską wykazały, że zarówno u kobiet jak i u mężczyzn wiek związany był z gorszymi wynikami testu WCST. Jedynie w grupie kobiet wykazano istotną korelację między wzrostem BMI a podwyższoną liczbą błędów perseweracyjnych i nieperseweracyjnych, a także z niższą ilością odpowiedzi zgodnych z koncepcją logiczną (WCST_CRL). Pozytywna korelacja między BMI a błędami perseweracyjnymi może świadczyć o zaburzeniach kontroli inhibicji. Zaburzenia tego rodzaju mogą przełożyć się na dalszy wzrost BMI i są zgodne z teorią patogenezy otyłości dotyczącej deterioracji funkcji wykonawczych. Ocena korelacji polimorfizmów genu COMT w grupie kobiet wykazała, że osoby z polimorfizmem Met/Met lub Met/Val charakteryzowały się lepszymi wynikami testu WCST w porównaniu do homozygot Val/Val, jednak po przeprowadzeniu analizy wieloczynnikowej otrzymane

wyniki znalazły się na granicy istotności statystycznej. W grupie kobiet lepsze wyniki testu WCST uzyskane przez heterozygoty mogą wskazywać na zależność o charakterze odwróconej litery U między nasileniem przekąźnictwa dopaminergicznego, a sprawnością funkcji wykonawczych. Analiza grupy kobiet i mężczyzn w kontekście polimorfizmu genu DAT1 ujawniła, że w grupie kobiet w wieku powyżej 45 roku życia, allel 10 (długi) związany był z lepszymi wynikami testu WCST. Z kolei w grupie kobiet poniżej 45 roku życia nie zaobserwowano żadnych korelacji z parametrami WCST. W grupie mężczyzn powyżej 45 roku życia zaobserwowano istotnie więcej błędów nieperseweracyjnych u homozygot 10/10. Podobnych wyników nie uzyskano w grupie kobiet. Różnice w uzyskanych wynikach testu WCST między otyłymi kobietami, a mężczyznami w kontekście polimorfizmów genu DAT1 mogą wynikać z wpływu estrogenów na transmisję dopaminergiczną. Analiza wyników korelacji między wynikami testu WCST a polimorfizmami genu DRD4 w grupie kobiet i mężczyzn wykazała, że w grupie kobiet powyżej 45 roku życia allel L (długi) korelował z lepszymi wynikami w zakresie WCST_1st. Oznacza to, że miernie nasilone przekąźnictwo dopaminergiczne uwarunkowane polimorfizmami genu DRD4 przyczynia się do sprawniejszego działania funkcji wykonawczych. Uzyskane wyniki analizy potwierdziły hipotezy badawcze nr 1, 3 i 4.

2. Lesiewska N, Borkowska A, Junik R, Kamińska A, Pulkowska-Ulfig J, Tretyn A, Bieliński M. Association Between Affective Temperament Traits and Dopamine Genes in Obese Population. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20:1847. doi:10.3390/ijms20081847.

W analizie wykorzystano dane 245 chorych z otyłością pierwotną – 178 kobiet i 67 mężczyzn. Średnia wieku badanych wynosiła kolejno 41 i 42 lata. Celem publikacji była ocena zależności między polimorfizmami genów dopaminergicznych, a

wyrażeniem wymiarów temperamentu afektywnego u otyłych chorych. Do oceny psychologicznej wykorzystano polską wersję autokwestionariusza Temperament Evaluation of Memphis Pisa Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A). Do artykułu wykorzystano wyniki polimorfizmów genów DAT1, DRD4 i COMTVal158Met. Kolejnym etapem analizy była ocena, czy również polimorfizmy genów dopaminergicznych korelują z wymiarami temperamentu afektywnego, które predysponują do rozwinięcia się zaburzeń depresyjnych. W grupie kobiet uzyskano pozytywną korelację między wartościami BMI, a temperamentem hipertymicznym natomiast u mężczyzn BMI pozytywnie korelowało z wymiarami temperamentu cyklotymicznego i drażliwego. Tym samym potwierdzono hipotezę nr 1. Analiza polimorfizmów genów dopaminergicznych COMTVal158Met, DAT1 i DRD4 oraz wymiarów temperamentu afektywnego, ujawniła istotne korelacje jedynie w przypadku polimorfizmów genu COMT. Grupa heterozygot genu COMT istotnie korelowała z nasileniem temperamentu cyklotymicznego i drażliwego w kwestionariuszu TEMPS-A. Uzyskane wyniki badań mogą świadczyć o roli temperamentu afektywnego i przekąźnictwa dopaminergicznego uwarunkowanego polimorfizmem genu COMT w patogenezie zaburzeń nastroju w populacji otyłej. W przeprowadzonej analizie nie wykazano istotnych korelacji temperamentu afektywnego z polimorfizmami genów DAT1 i DRD4.. Na podstawie przeprowadzonej analizy częściowo potwierdzono hipotezę nr 3.

3. Lesiewska N, Kamińska A, Junik R, Michalewicz M, Myszkowski B, Borkowska A, Bieliński M. *Affective temperament and glycaemic control – the psychological aspect of obesity and diabetes mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2021;14:4981-4991. doi:10.2147/DMSO.S342185.

Do analizy wykorzystano dane 185 chorych, w tym 146 kobiet i 39 mężczyzn. Celem pracy była analiza danych dotycząca roli temperamentu afektywnego w kontroli glikemii u otyłych chorych z cukrzycą typu 2 lub nieprawidłową glikemią na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy. Ponadto oceniono nasilenie objawów depresyjnych i wpływ tych objawów na kontrolę glikemii w tej grupie. Na podstawie testu OGTT chorych podzielono na 3 grupy: I - otyli bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej, II - otyli ze stanem przedcukrzycowym, III – otyli z cukrzycą. W przeprowadzonej analizie wykorzystano wyniki następujących pomiarów biochemicznych: hemoglobina glikowana A1c (HbA1c), wartość glikemii na czczo (FPG) oraz wartość C-peptydu. Do analizy psychologicznej wykorzystano autokwestionariusz TEMPS-A. Do oceny nasilenia objawów depresyjnych wykorzystano Skalę Depresji Becka - Beck Depression Inventory (BDI). Na cele badania wykorzystano polską adaptację BDI, która została zwalidowana w polskiej populacji. Otrzymane wyniki wskazują, że prawdopodobnie nie ma czynnika genetycznego, który byłby odpowiedzialny za ryzyko zaburzeń nastroju u otyłych chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w porównaniu do chorych wyłącznie otyłych. Ocena korelacji między czynnikami biochemicznymi wykazała istotności w zakresie nasilenia wymiarów temperamentu afektywnego zarówno u chorych z cukrzycą typu 2 jak i stanem przedcukrzycowym. U otyłych z cukrzycą typu 2 uzyskano pozytywne korelacje między wartością FPG a następującymi wymiarami temperamentu afektywnego: depresyjny, cyklotymiczny, lękowy. Z kolei temperament hipertymiczny ujemnie korelował z wartościami FPG. Stwierdzono również pozytywną korelację HbA1c z nasileniem temperamentu lękowego. W przypadku otyłych ze stanem przedcukrzycowym uzyskano pozytywną korelację temperamentu hipertymicznego i wartości FPG. Uzyskane wyniki wskazują na związek między nasileniem temperamentu afektywnego, a wartościami glikemii u

chorych otyłych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Pozytywna korelacja między HbA1c a temperamentem lękowym zdaje się świadczyć o gorszej kontroli glikemii u tych chorych, u których ten temperament jest silnie wyrażony. Analiza korelacji między temperamentami afektywnymi a czynnikami biochemicznymi w grupie chorych ze stanem przedcukrzycowym oraz chorych z cukrzycą typu 2 wykazała, że u chorych ze stanem przedcukrzycowym temperament hipertymiczny pozytywnie korelował z wartościami FPG. W grupie chorych z cukrzycą typu 2 uzyskano wyniki świadczące o negatywnej korelacji z FPG. Chorzy, którzy uzyskali wysoką punktację w zakresie temperamentu hipertymicznego w TEMPS-A zdają się lepiej radzić sobie z sytuacjami stresowymi, a w związku z tym, mogą mieć mniej trudności w stosowaniu się do zaleceń lekarskich i kontrolowaniu glikemii. Wyniki z przeprowadzonej analizy wskazują, że temperament hipertymiczny korelował z niższymi wynikami FPG u chorych z cukrzycą typu 2, a tym samym lepszym statusem glikemii. Chorzy ze stanem przedcukrzycowym uzyskali odmienne wyniki dotyczące korelacji między temperamentem hipertymicznym a FPG. Przeprowadzona analiza tym samym potwierdza hipotezę nr 2. 6.

Podsumowując swoje badania doktorantka stwierdziła, że uzyskane wyniki mogą przyczynić się do usprawnienia programów profilaktyki zaburzeń depresyjnych u chorych otyłych. Ocena temperamentu afektywnego jest prostym i krótkim badaniem, które umożliwia wstępną ocenę ryzyka rozwoju chorób afektywnych. Dzięki temu możliwe byłoby szybsze objęcie opieką psychologiczną lub psychiatryczną otyłych chorych, co mogłoby zapobiec dalszemu rozwojowi powikłań związanych z chorobami psychicznymi. Ocena temperamentu afektywnego może być także przydatna do wyodrębnienia grupy chorych otyłych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej,

którzy ze względu na aspekty psychologiczne prezentują gorszą kontrolę glikemii. Może się to przyczynić do rozwoju nowoczesnych terapii behawioralnych, które zapewniłyby chorym odpowiednią edukację i tym samym lepsze stosowanie się do zaleceń diabetologicznych. Ponadto ocena polimorfizmów genów dopaminergicznych wskazuje na istotną rolę czynników genetycznych w rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych u chorych otyłych, które mogą między innymi przyczynić się do dalszego wzrostu masy ciała. Kolejnym istotnym aspektem jest rola różnic płci w funkcjonowaniu kory przedczołowej. Uzyskane wyniki przyczyniają się do lepszego poznania roli dopaminy w rozwoju deterioracji poznawczej w grupie otyłych chorych i wyznaczają tor dalszych badań w tym zakresie.

Doktorantka powołała się na 128 pozycji **piśmiennictwa**. Pozycje piśmiennictwa są dobrze dobrane i prawidłowo cytowane, a większość z nich została opublikowana w ostatnim dziesięcioleciu.

Uwagi – Moim zdaniem Doktorantka powinna w przyszłości ujedynolnić terminologię określającą badanych przez Nią cierpiących na otyłość i używać w stosunku do nich określenia **chory** zamiast zamiennie „osoba, pacjent” ,ponieważ jak sama słusznie zauważa, otyłość to ciężka, przewlekła choroba. Myślę także, że warto ocenić w ewentualnych dalszych badaniach, czy wielkość wskaźnika masy ciała ma wpływ na częstość występowania i nasilenie zaburzeń psychicznych u chorych z rozpoznaną otyłością.

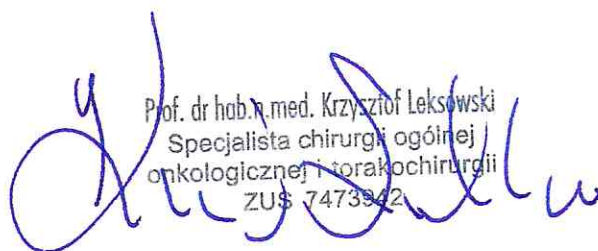
Wszystkie trzy prace zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych naukowych czasopismach medycznych. Uzyskane wyniki oparte na precyzyjnie zaplanowanych, solidnie przeprowadzonych i szczegółowo przeanalizowanych badaniach wykonanych w jednym ośrodku są wiarygodne i mają istotne znaczenie praktyczne.

Sumując, pragnę stwierdzić, że przytoczone przeze mnie uwagi w niczym nie umniejszają wartości pracy, a przedstawiona mi do recenzji rozprawa p.t. " *Korelaty kliniczne,*

biochemiczne i genetyczne temperamentu afektywnego, objawów depresyjnych oraz funkcji kory przedczołowej w populacji pacjentów otyłych” w pełni odpowiada wymogom rozprawy doktorskiej. Doktorantka zrealizowała cele, wykazała dużą wiedzę oraz umiejętność prowadzenia badań, analizy uzyskanych danych i wyciągania wniosków.

Pozytywna ocena rozprawy odpowiadająca warunkom określonym w art. 13 Ustawy o tytule naukowym i stopniach naukowych (Dz. Ust. Nr 65/2003) upoważnia mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy wniosku o dopuszczenie lek. Natalii Lesiewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z wnioskiem o wyróżnienie pracy.


Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Leksowski
Specjalista chirurgii ogólnej
onkologicznej i torakochirurgii
ZUS 7473942

