Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Wydział Lekarski
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Katedra Psychiatrii
20-439 Lublin ul. Głuska 1
tel. 81 748 73 07, e-mail: 1.klinika.psychiatrii@umlub.pl

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Hanna Karakuła-Juchnowicz
Kierownik
I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Głuska 1, 20-439 Lublin
Tel. 81-748 73 07
e-mail: hannakarakulajuchnowicz@umlub.pl

Lublin, 14.11.2022

Recenzja
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. Wojciecha Łężaka
pt. ***"Wpływ wybranych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych na występowanie składowych zespołu metabolicznego oraz na stężenia leptyny, adiponektyny i iryzyny w kontekście obrazu klinicznego i aktywności fizycznej pacjentów"***

Przedstawiona mi do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym
dr. hab. n. med. Tadeusza Pietrasa, prof. UM

oraz promotora pomocniczego dr. n. hum. **Łukasza Mokrosa**

z Zakładu Farmakologii Klinicznej I Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Przedstawioną rozprawę oceniłam zgodnie z wymogami Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65 poz. 595 z późn. zm.) oraz Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające Ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1669, z późn. zm.; art. 179 ust. 1)", a także zgodnie z uchwałą Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, powołującej mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim lek. Wojciecha Łężaka.

1. Ocena wyboru tematu

W ostatnich dekadach zmienił się profil problemów zdrowotnych pacjentów leczonych psychiatrycznie. Zespół metaboliczny (ZM) i powikłania kardiologiczne, w przeciwieństwie do występujących w ubiegłym wieku zaburzeń pozapiramidowych i gruźlicy, stanowią aktualnie najczęstsze i największe wyzwanie, jeśli chodzi o opiekę nad pacjentem poddawanym psychofarmakoterapii.

Otyłość centralna, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i dyslipidemia wchodzące w skład zespołu metabolicznego wiążą się bezpośrednio ze zwiększonym w stosunku do populacji ogólnej ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale mają też wpływ na jakość życia, funkcje poznawcze, współpracę w zakresie leczenia farmakologicznego. Dodatkowo stygmatyzują chorego, obniżają jego samoocenę, przyczyniają się do wycofania społecznego, utrudniają znalezienie zatrudnienia i satysfakcjonującej relacji partnerskiej. A zatem dodatkowo zwiększają wszystkie poważne problemy psychologiczno-społeczne, jakie niesie ze sobą diagnoza i farmakoterapia zaburzeń psychicznych.

Do tej pory nie udało się zidentyfikować skutecznych metod zapobiegania ZM indukowanego psychofarmakoterapią, stąd zainteresowanie badaczy hormonami tkanki tłuszczowej i mięśniowej, takich jak adiponektyna, leptyna oraz iryzyna i ich potencjalnym znaczeniem w zapobieganiu i terapii powikłań metabolicznych. Z drugiej strony, dużą rolę przypisuje się zmianie stylu życia, a zwłaszcza podejmowaniu regularnej aktywności fizycznej, która redukuje stężenie cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, ciśnienie tętnicze oraz glukozy czczo, a ponadto jest metodą efektywną, bezpieczną i optymalną pod kątem finansowym.

Podjęty przez lek. Wojciecha Łężaka temat wpisuje się w nurt badań nad zarysowaną powyżej problematyką. Doktorant postanowił zbadać wpływ stosowania leków przeciwpsychotycznych I i II generacji oraz leków przeciwdepresyjnych na stężenie adiponektyny, leptyny i iryzyny w surowicy przyjmujących go pacjentów, biorąc także pod uwagę ich aktywność fizyczną oraz stan psychiczny i poddając ocenie zależności występujące pomiędzy obecnością i nasileniem składowych ZM, aktywnością fizyczną, stanem psychicznym i stężeniami badanych hormonów.

Wybór tematu uznaję za interesujący, aktualny, trafny i klinicznie wysoce uzasadniony aktualnym stanem wiedzy i potrzebami praktyki.

2. Ocena formalno-redakcyjna

Recenzowana rozprawa liczy 142 numerowane strony, ma układ typowy dla dysertacji doktorskiej i posiada, poza stroną tytułową i streszczeniami w języku polskim i angielskim, wymagane elementy strukturalne: część teoretyczną, część metodologiczną, część prezentującą uzyskane wyniki, następnie dyskusję wyników i wnioski, spis literatury, a także spisy rysunków i tabel. Jej struktura jest klarowna, logiczna i prawidłowa.

Praca została napisana przejrzyście, starannie pod względem edytorskim, poprawną polszczyzną. Pewne błędy stylistyczne i dotyczące pisowni (głównie interpunkcyjne) nie wpływają negatywnie na zrozumienie treści.

Pierwsza – teoretyczna część pracy składa się z trzech rozdziałów, w których zarysowano stan wiedzy na temat zagadnień będących tematem rozprawy. **Rozdział 1** zawiera definicje Zespołu Metabolicznego, dane dotyczące jego epidemiologii oraz opis mechanizmu rozwoju ZM u pacjentów z chorobą psychiczną. W **Rozdziale 2** Doktorant kolejno omówił rolę adiponektyny, leptyny i iryzyny w powstawaniu zespołu metabolicznego i ich potencjalne znaczenie w zapobieganiu i/lub terapii powikłań metabolicznych psychofarmaktoterapii. **Rozdział 3** wskazuje na wpływ aktywności fizycznej w terapii chorób psychicznych oraz profilaktyce powikłań leczenia.

Rozdział 4 – Metodologia badania – obejmuje: założenia i cele, pytania i hipotezy, kryteria włączenia i wykluczenia wraz z danymi o grupie badanej, sposób oznaczenia parametrów biometrycznych i biochemicznych i pozyskania innych danych klinicznych, opis zastosowanych kwestionariuszy wykorzystanych do przeprowadzenia ustrukturyzowanego wywiadu (BPRS – do oceny objawów psychopatologicznych oraz IPAQ – do oszacowania aktywności fizycznej) i metod analizy statystycznej. Na badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Wyniki przedstawione w **Rozdziale 5** zostały poddane analizie statystycznej przy użyciu odpowiednio dobranych metod, opisane w przejrzysty i uporządkowany sposób i zobrazowane za pomocą logicznie ułożonych 23 tabel (pozostałe 5 tabel znalazło się w innych częściach pracy) i 46 wykresów.

Kolejne podrozdziały **Rozdziału 6 – Dyskusji** zawierają weryfikację postawionych przez Autora hipotez oraz omówienie i interpretację otrzymanych wyników w odniesieniu do badań innych autorów.

Pracę zamykają **Wnioski** ujęte w formie 5-punktowego wyliczenia.

Piśmiennictwo zawiera 233 pozycje, które zostały odpowiednio zacytowane, w tym w przeważającej mierze anglojęzyczne [215 anglojęzycznych i 18 polskojęzycznych]. Większość źródeł stanowią publikacje opublikowane w latach 2012-2021 [180 nowych i 53 starych].

3. Ocena merytoryczna

Zadanie jakiego podjął się Doktorant – a mianowicie próba zbadania związku leczenia lekami przeciwpsychotycznymi I i II generacji i lekami przeciwdepresyjnymi ze stężeniami adiponektyny, leptyny i iryzyny w surowicy pacjentów objętych opieką psychiatryczną, z uwzględnieniem potencjalnego wpływu ich aktywności fizycznej i stanu psychicznego, a także ocena zależności występujących między obecnością i nasileniem składowych zespołu metabolicznego, aktywnością fizyczną, stanem psychicznym i stężeniami badanych hormonów – należało do przedsięwzięć ambitnych, praco- i czasochłonnych, wymagających zaangażowania, cierpliwości i wytrwałości, znajomości badanej problematyki i powiązania wzajemnie na siebie oddziaływujących zmiennych.

Z postawionego sobie zadania Doktorant wywiązał się bardzo dobrze. Zwięzła prezentacja problematyki omówionej w części teoretycznej pracy oparta została na solidnym materiale bibliograficznym i stanowi dobre wprowadzenie do właściwego tematu rozprawy. Dobór materiału i zastosowane narzędzia należy uznać za właściwe, pozwalające trafnie i wszechstronnie analizować problem badawczy i uzyskać rzetelne wyniki.

Metodologia badań własnych została zaprezentowana w sposób jasny i wyczerpujący. Opis wyników – najbardziej obszerna część rozprawy – jest kompletny, precyzyjny i przejrzysty. Dyskusja przeprowadzona przez lek. Wojciecha Łężaka, oparta o szeroko cytowaną literaturę przedmiotu, ponownie wskazuje na jego bardzo dobrą znajomość przedstawionej problematyki, umiejętność wyciągania wniosków i krytycznej analizy wyników.

Doktorant sformułował następujące pytania badawcze:

1. Czy stężenia adiponektyny, iryzyny i leptyny różnią się u pacjentów przyjmujących różne, wybrane grupy leków psychotropowych?
2. Czy rodzaj i intensywność zastosowanego leczenia ma związek ze stężeniami badanych hormonów, nasileniem zmian parametrów metabolicznych lub poziomem aktywności fizycznej pacjentów?
3. Czy zmiany w stężeniach badanych hormonów mają związek z parametrami metabolicznymi pacjentów?
4. Czy nasilenie poszczególnych objawów zaburzeń psychicznych ma związek z intensywnością zmian parametrów metabolicznych?
5. Czy obraz kliniczny związany jest ze zdolnością do przejawiania przez pacjentów aktywności fizycznej jako formy zapobiegania rozwoju metabolicznych powikłań leczenia?
6. Czy istnieje zależność między aktywnością fizyczną pacjenta z badanymi parametrami metabolicznymi i stężeniami badanych hormonów?

Następnie Doktorant postawił następujące hipotezy badawcze:

1. Stężenia adiponektyny, iryzyny i/lub leptyny różnią się u pacjentów przyjmujących różne, wybrane grupy leków psychotropowych.
2. Rodzaj i intensywność zastosowanego leczenia ma związek ze stężeniami badanych hormonów, nasileniem zmian parametrów metabolicznych lub poziomem aktywności fizycznej pacjentów.
3. Zmiany w stężeniach badanych hormonów mają związek z parametrami metabolicznymi pacjentów.
4. Nasilenie poszczególnych objawów zaburzeń psychicznych ma związek z intensywnością zmian parametrów metabolicznych.
5. Obraz kliniczny związany jest ze zdolnością do przejawiania przez pacjentów aktywności fizycznej, jako formy zapobiegania rozwoju metabolicznych powikłań leczenia.
6. Istnieje zależność między aktywnością fizyczną pacjenta z badanymi parametrami metabolicznymi i/lub stężeniami badanych hormonów.

Uzyskane wyniki badań pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków końcowych:

1. Stężenia iryzyny, ale nie adiponektyny i leptyny, różnią się u pacjentów przyjmujących wybrane, różne grupy leków psychotropowych. Mniejsze stężenia iryzyny obserwuje się u pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji w porównaniu z pacjentami przyjmującymi leki przeciwdepresyjne lub przeciwpsychotyczne pierwszej generacji. Intensywność stosowanej psychofarmakoterapii nie ma związku ze stężeniami badanych adipokin.
2. Model leczenia, tj. rodzaj zastosowanej psychofarmakoterapii i jej intensywność, jest związany z przejawianą przez pacjentów ilością aktywności fizycznej i, w ograniczonym zakresie, z parametrami metabolicznymi pacjentów.
3. Stężenia adiponektyny, leptyny i iryzyny są związane z parametrami metabolicznymi pacjentów przyjmujących leki przeciwpsychotyczne lub przeciwdepresyjne.
4. Nasilenie poszczególnych objawów zaburzeń psychicznych ma związek z parametrami metabolicznymi pacjentów, ale w ograniczonym zakresie. Obraz kliniczny zaburzenia psychicznego jest związany z aktywnością fizyczną wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne.
5. Istnieje związek między poszczególnymi aspektami aktywności fizycznej pacjentów z niektórymi parametrami metabolicznymi i ze stężeniami leptyny, ale nie adiponektyny i iryzyny.

Należy podkreślić duży walor poznawczy recenzowanej rozprawy.
W kontekście wartości poznawczej istotne było ustalenie związków pomiędzy wybranymi hormonami wydzielanymi przez tkankę tłuszczową a grupami leków psychotropowych, aktywnością fizyczną, obserwowaną symptomatologią oraz wykładnikami zespołu metabolicznego. Należy także zwrócić uwagę, iż przedstawiona mi do recenzji praca, jest pierwszym badaniem, w którym postanowiono zbadać stężenie iryzyny i jej potencjalny związek z aktywnością fizyczną w tej grupie pacjentów. W dysertacji zaskakujący mógłby wydawać się wynik dotyczący korelacji co najmniej wystarczającej aktywności fizycznej z występowaniem otyłości brzusznej. Jednak sugerowane przez samego Autora możliwości wytłumaczenia tego zaskakującego faktu, a związane z subiektywną oceną przez pacjenta jego wysiłku fizycznego oraz krótki okres jego oceny, wydają się być prawdopodobnymi czynnikami warunkującymi uzyskany wynik.

Recenzowana praca stanowi wartościową pozycję dla lekarzy sprawujących opiekę nad pacjentami z zaburzeniami psychicznymi, w tym dla psychiatrów, lekarzy rodzinnych czy endokrynologów. Pozwala na przewidywanie powiązań pomiędzy badanymi zmiennymi,

choć na jej aplikacyjny charakter w sensie predykcji rozwoju zespołu metabolicznego ze względu na stosunkową małą liczebność badanej grupy i przekrojowy charakter badania jest jeszcze za wcześnie.

Biorąc pod uwagę konsekwencje medyczne, psychologiczne, społeczne i ekonomiczne, jakie niesie rozwój zespołu metabolicznego, praca ta stanowi istotny krok w rozwoju wiedzy dotyczącej czynników mogących mieć istotny wpływ na jego rozwój.

4. Uwagi i sugestie

Podczas recenzji przedstawionej dysertacji pojawiły się następujące uwagi i sugestie:

1. Wg mojej oceny cennym uzupełnieniem przedstawionych wyników byłoby wykonanie analizy regresji dla zespołu metabolicznego lub jego poszczególnych składowych, z podziałem i bez na grupy stosowanych leków.
2. Byłoby bardzo intersujące umieszczenie na końcu dysertacji własnych przemyśleń Autora dotyczących możliwych implikacji praktycznych uzyskanych wyników, rekomendacji co do dalszych kierunków badań.
3. W pracy nie znalazło się uzasadnienie dlaczego w II grupie lekowej znalazły się zarówno leki przeciwdepresyjne, jak i leki przeciwpsychotyczne I generacji.

Podsumowując stwierdzam, że moje nieliczne uwagi i sugestie dotyczące powyższej dysertacji nie wpływają na jej całościową, bardzo pozytywną ocenę.

5. Wnioski końcowe

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska wskazuje, że Doktorant zdobył znaczną wiedzę w obszarze badanej problematyki, potrafi poprawnie formułować cele badawcze, poznał metodologię badań naukowych, właściwie przedstawia i interpretuje wyniki oraz wykorzystuje źródła literaturowe.

Dlatego stwierdzam, iż rozprawa doktorska lek. Wojciecha Łężaka pt. ***"Wpływ wybranych leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych na występowanie składowych zespołu metabolicznego oraz na stężenia leptyny, adiponektyny i iryzyny w kontekście obrazu klinicznego i aktywności fizycznej pacjentów"*** w pełni spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2003 Nr 65 poz. 595 z późn. zm.) oraz Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające Ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1669, z późn. zm.; art. 179 ust. 1)", to jest stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego oraz dowodzi ogólnej wiedzy teoretycznej Autora i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Wnoszę zatem do **Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi** o dopuszczenie lek. **Wojciecha Łężaka** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Hanna Karakuła-Juchnowicz

Kierownik
I Kliniki Psychiatrii, Psychoterapii
i Wczesnej Interwencji
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
prof. dr hab. n. med. Hanna Karakuła-Juchnowicz