

Dr hab. n. med. Jolanta Kucharska-Mazur, prof. PUM  
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie  
Ul. Broniewskiego 26  
71-460 Szczecin

Szczecin 2020.07.27



### Ocena rozprawy doktorskiej lek. Michała Lisa

**pt.: „Ocena stężenia leptyny i adiponektyny u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej oraz u zdrowego potomstwa chorych z rozpoznaniem schizofrenii”.**

Schizofrenia jest jednym z poważnych zaburzeń neurorozwojowych/neurodegeneracyjnych. Najczęściej rozpoczyna się późnym okresie dojrzewania lub wczesnej dorosłości i zwykle obejmuje objawy pozytywne, negatywne i afektywne, a także deficyty poznawcze. Przyczynia się do krócenia oczekiwanego okresu życia osób nią dotkniętych, zarówno z powodu ich nieprawidłowego stylu życia, jak i działań niepożądanych neuroleptyków. Podejrzewa się także, że na powikłania w przebiegu schizofrenii wpływają czynniki genetyczne i związane z nimi zaburzenia regulacji cykli metabolicznych.

Dysertacja liczy 58 stron wraz z cyklem publikacji, stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, piśmiennictwem i załącznikami. Na wstępie rozprawy umieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim. Następnie Autor dokonał oceny literatury i przedstawił aktualny stan wiedzy dot. omawianego zagadnienia, po czym następują kolejno cel i założenia pracy, materiał i metody badań, wykaz cyklu publikacji, podsumowanie wyników, wnioski, piśmiennictwo w liczbie 41 polskich i zagranicznych pozycji oraz Załączniki (informacja o źródłach finansowania, oświadczenia współautorów prac, nota biograficzna autora oraz wykaz publikacji autora).

Podstawą pracy doktorskiej jest cykl trzech publikacji:

1. Michał Lis, Bartłomiej Stańczykiewicz, Paweł Liśkiewicz, Błażej Misiak.: Impaired hormonal regulation of appetite in schizophrenia: A narrative review dissecting intrinsic mechanisms and the effects of antipsychotics. Psychoneuroendocrinology. 2020. Vol.119; s.104744 DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104744  
IF: 4.013, Pkt. MNiSW/KBN: 140.000
2. Błażej Misiak, Francesco Bartoli, Filip Stramecki, Jerzy Samochowiec, Michał Lis, Justyna Kasznia, Konrad Jarosz, Bartłomiej Stańczykiewicz.: Appetite regulating

hormones in first- episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019 Vol.102; s.362-370. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.05.018

IF: 8.002, Pkt. MNiSW/KBN: 200.000

3. Michał Lis, Bartłomiej Stańczykiewicz, Lilia Pawlik-Sobecka, Agnieszka Samochowiec, Artur Regina, Błażej Misiak.: Assessment of appetite-regulating hormones provides further evidence of altered adipoinular axis in early psychosis. *Front.Psychiatr.* 2020 Vol.11; art.480 [7 s.j. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00480  
IF: 3.161, Pkt. MNiSW/KBN: 100.000

Sumaryczny Impact Factor: 15,176

Sumaryczna liczba pkt. MNiSW/KBN: 440

Celem pracy doktorskiej jest ocena stężenia leptyny i adiponektyny u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej, zdrowego potomstwa pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii oraz osób zdrowych z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku zaburzeń psychotycznych w odniesieniu do objawów psychopatologicznych i poziomu funkcjonowania poznawczego.

Dodatkowe cele obejmują:

1. Usystematyzowanie wiedzy na temat mechanizmów hormonalnych, które mogą leżeć u podstaw zwiększonego spożycia pokarmu u pacjentów ze schizofrenią i wczesną psychozą oraz wpływu leków przeciwpsychotycznych na uwalnianie i aktywność hormonów regulujących łaknienie, wskazując, iż rozregulowanie gospodarki hormonalnej wpływającej na łaknienie może stać się celem interwencji dotyczących zapobiegania lub leczenia chorób towarzyszących otyłości u pacjentów z zaburzeniami ze spektrum schizofrenii.
2. Przeprowadzenie systematycznego przeglądu i metaanalizy stężenia hormonów regulujących łaknienie u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy (FEP).
3. Porównanie stężenia glukozy, insuliny, adiponektyny i leptyny, a także profilu lipidowego u pacjentów z FEP, u potomstwa pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii oraz u osób zdrowych w odniesieniu do objawów psychopatologicznych i poziomu funkcjonowania poznawczego.

Metaanalizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi PRISMA, przy użyciu modelu efektów losowych z oszacowaniem wielkości efektu g Hedgesa.

Do badania zakwalifikowano 35 pacjentów z FEP, 33 osoby będące potomstwem pacjentów ze schizofrenią oraz 32 osoby zdrowe bez obciążenia rodzinnego rozpoznaniem schizofrenii, dobranych pod względem wieku, płci i wskaźnika masy ciała.

Nasilenie objawów psychopatologicznych i deficytów poznawczych określono za pomocą wystandaryzowanych narzędzi. Do diagnostyki zaburzeń psychotycznych zastosowano narzędzie OPCRIT (ang. *the Operational Criteria for Psychotic Illness Checklist*); Nasilenie objawów psychopatologicznych określono za pomocą: Skali Objawów Zespołu Pozytywnego i Negatywnego (ang. *the Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS), Skali Depresji Hamiltona (ang. *the Hamilton Depression Rating Scale*) oraz Skali Manii Younga (ang. *the Young Mania Rating Scale*, YMRS), Skali Globalnej Oceny Funkcjonowania (ang. *Global Assessment of Functioning*, GAF) oraz Skali Oceny Funkcjonowania Społecznego i Zawodowego (ang. *Social And Occupational Assessment of Functioning*, SOFAS). Do oceny funkcji poznawczych wykorzystano RBANS (ang. *the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status*).

Ponadto, u każdego z uczestników badania oznaczono stężenie leptyny, adiponektyny, glukozy i insuliny oraz lipidogram.

Doktorant po przeprowadzeniu analiz sformułował następujące wnioski:

1. Zaburzenia hormonalnej regulacji łaknienia we wczesnych fazach choroby są jednym z ważnych aspektów patofizjologii schizofrenii.
2. Obecne dane dotyczące skuteczności interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych mających na celu zapobieganie lub leczenie chorób kardio-metabolicznych u osób ze schizofrenią są w dużej mierze ograniczone. Dlatego zrozumienie konkretnych mechanizmów leżących u podstaw współistniejących upośledzeń zdrowia fizycznego może usprawnić opracowanie konkretnych strategii leczenia.
3. Zaburzona regulacja łaknienia, w postaci zwiększonego stężenia insuliny i obniżonego stężenia leptyny, pojawia się na początku rozwoju psychozy.
4. Hiperinsulinemia, wcześniej występująca w przebiegu zaburzeń psychotycznych, może być związana z nasileniem objawów negatywnych.
5. Interwencje mające na celu zwiększenie wrażliwości na insulinę mogą wpływać na wyniki leczenia zaburzeń psychotycznych. Niemniej jednak konieczne są badania

podłużne, określające zależność przyczynowo-skutkową pomiędzy hiperinsulinemią a objawami negatywnymi.

6. Zaburzenia osi adipoinsubularnej w postaci niskiego stężenia leptyny i wysokiego stężenia insuliny obserwuje się we wczesnej psychozie.
7. Stężenie leptyny może być związane z zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentów zFEP.
8. U pacjentów z FEP można stwierdzić szereg zaburzeń profilu lipidowego.

Badanie zostało sfinansowane w ramach grantu Iuventus Plus przyznawanego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (nr grantu: IP 2015 052474).

Do pracy nie mam większych uwag. Jest to starannie przemyślane dzieło, świadczące o dojrzałości naukowej Doktoranta. Metaanaliza, dotycząca regulacji hormonalnej apetytu w FEP, wymagała dużego nakładu czasu i pracy, a przy tym została wykonana w sposób bardzo poprawny metodologicznie. Lekturę dysertacji ułatwiłby spis skrótów, zamieszczony na początku pracy, przy czym uwaga ta nie wpływa na istotną wartość naukową cyklu publikacji.

Doktorant w swojej aktywności naukowej był czterokrotnie współautorem artykułów (dwukrotnie jako pierwszy autor), także w czasopiśmie z listy filadelfijskiej. Sumaryczny Impakt Factor wynosi: 19,189.

Zatem w końcowej ocenie stwierdzam, iż praca doktorska **lek. Michała Lisa pt.: „Ocena stężenia leptyny i adiponektyny u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy nieafektywnej oraz u zdrowego potomstwa chorych z rozpoznaniem schizofrenii”** w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wniosuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Michała Lisa do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na dużą wartość naukową dysertacji wniosuję o jej wyróżnienie *summa cum lauda*.

*J. Andrzejewski - me zw*