dr hab. n. med. Jolanta Masiak prof. UM w Lublinie
II Klinika Psychiatrii
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Głuska 1
20-439 Lublin

Recenzja

Rozprawy doktorskiej lek. Iwony Cabaj-Wiater p.t. „Ocena zależności nasilenia stopnia lęku i depresji z aktywnością egzoglikozydaz lizosomalnych oraz wybranymi parametrami laboratoryjnymi w przebiegu cukrzycy typu 2".

Promotor: prof. dr hab. n. med. Napoleon Waszkiewicz

Zgodnie z uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku powołującą mnie do wypełnienia obowiązków recenzenta w przewodzie doktorskim lek. Iwony Cabaj-Wiater przedkładam recenzję rozprawy, przygotowanej pod kierownictwem naukowym Pana prof. dr hab. n. med. Napoleona Waszkiewicza; równocześnie pragnę stwierdzić, co następuje:

Rozprawa doktorska lek. Iwony Cabaj-Wiater p.t. „Ocena zależności nasilenia stopnia lęku i depresji z aktywnością egzoglikozydaz lizosomalnych oraz wybranymi parametrami laboratoryjnymi w przebiegu cukrzycy typu 2"

stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego;

1. w przedstawionej do oceny rozprawie Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną przedmiotu;
2. lektura przedłożonej pracy potwierdza umiejętności Doktorantki prowadzenia pracy naukowej.

Przygotowana przez Doktorantkę rozprawa doktorska odpowiada kryteriom wynikającym z ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym.

W uzasadnieniu tych ocen przedstawiam następujące uwagi i spostrzeżenia merytoryczne dotyczące recenzowanej rozprawy doktorskiej.

1. **Uwagi ogólne**

Dotychczasowe badania wskazują, że występowanie objawów depresji i lęku jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2. Większość badań prowadzonych w tym zakresie, koncentrowała się na ocenie ryzyka wystąpienia cukrzycy w związku z diagnozowanymi objawami depresji. Dwie metaanalizy wcześniejszych badań wykazały, że większe nasilenie objawów depresji, jest związane z istotnie częstszym zachorowaniem na cukrzycę, obie analizy wskazują także na różnorodność tych związków. Depresja jest także silnie powiązana ze zwiększoną śmiertelnością osób z cukrzycą typu 2. Jak wspomniano większość badań koncentrowała się na objawach depresji i pomimo, że inne choroby kardiometaboliczne są także związane z występowaniem objawów lękowych, istnieje niewiele badań dotyczących lęku w odniesieniu do ryzyka wystąpienia cukrzycy. Systematyczny przegląd i metaanaliza wykazały, że cukrzyca jest związana ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń lękowych. Niemożność utrzymania stałej kontroli poziomu cukru we krwi jest związana z występowaniem objawów lękowych, w cukrzycy obserwowane jest częstsze występowanie objawów zaburzenia lękowego uogólnionego. Wciąż niejasne są związki przyczynowe między cukrzycą a depresją i lękiem. Badania epidemiologiczne wskazują, że depresja jest czynnikiem ryzyka przyszłej cukrzycy, a cukrzyca jest czynnikiem ryzyka przyszłej depresji. Stąd poszukiwania etiopatogenetycznych czynników i wskaźników diagnostycznych w tych zaburzeniach jest w pełni uzasadnione.

W literaturze przedmiotu niewiele badań ukierunkowanych jest na badanie egzoglikozydaz w tych zaburzeniach, chociaż znaczenie oceny ich aktywności w innych chorobach o możliwej etiologii zapalnej jest szeroko badane, stąd badanie podjęte przez doktorantkę jest w pełni uzasadnione.

2. Uwagi szczegółowe

Przedstawiona rozprawa doktorska liczy łącznie z piśmiennictwem i załącznikami 73 strony. Praca podzielona jest na części: Wykaz skrótów - 2 strony, Wykaz tabel – 1 strona, Wykaz rycin – 1 strona, Wstęp - 14 stron, Cel badań - 1 strona, Materiał i metody - 7 stron, Wyniki - 15 stron, Dyskusja - 4 strony, Wnioski - 1 strona, Streszczenie - 5 stron (w języku polskim i angielskim), Piśmiennictwo - 9 stron. Została zachowana właściwa proporcja między poszczególnymi częściami rozprawy doktorskiej. Piśmiennictwo jest dobrze dobrane, aktualne. Praca napisana jest w sposób bardzo jasny, starannie opracowana pod względem edytorskim.

We Wstępie dysertacji, składającym się z 4 podrozdziałów Autorka dokonała przeglądu istniejącego piśmiennictwa tematu, przedstawiła: Uzasadnienie podjęcia badań własnych, oparte na przeglądzie piśmiennictwa, zależności objawów depresji i lęku z aktywnością egzoglikozydaz lizosomalnych oraz wybranymi parametrami laboratoryjnymi w przebiegu cukrzycy typu 2. Przedstawiła definicję cukrzycy, przegląd danych epidemiologicznych cukrzycy, zasady rozpoznawania cukrzycy, powikłania cukrzycy. W kolejnych rozdziałach Doktorantka przedstawiła definicje i etiologie depresji i lęku, oraz kryteria diagnostyczne epizodu depresyjnego wg klasyfikacji ICD-10 i DSM5, a także przedstawiła charakterystykę najczęściej stosowanych narzędzi psychometrycznych do oceny depresji. W kolejnych podrozdziałach opisała charakterystykę i funkcję w komórce glikokoniugatów, budowę, właściwości i znaczenie kliniczne egzoglikozydaz lizosomalnych.

W kolejnym podrozdziale opisała koncepcje etologiczne zaburzeń depresyjnych i lękowych w tym rolę czynników prozapalnych.

W części badawczej Doktorantka przedstawia cel badania: ocenę stopnia nasilenia depresji i lęku oraz aktywności N-acetylo-βheksozoaminidazy, α - fukozydazy, β- glukuronidazy w surowicy krwi pacjentów z cukrzycą typu 2. Drugim celem było porównanie aktywności egzoglikozydaz z innymi powszechnie stosowanymi badaniami biochemicznymi w cukrzycy typu 2, oraz zbadanie związku aktywności egzoglikozydaz z objawami lęku i depresji diagnozowanymi w badanej grupie pacjentów z diagnozą cukrzycy typu 2.

W rozdziale Materiały i metody Doktorantka opisała badaną grupę pacjentów: przebadała 40 osób w grupie badanej z diagnozą rozpoznanej cukrzycy typu 2 i 40 zdrowych osób w grupie kontrolnej, u których nie rozpoznano cukrzycy ani żadnej choroby przewlekłej. Doktorantka uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku R- I- 002/256/2015 na przeprowadzenie badań klinicznych i laboratoryjnych. Przeprowadzone badania to: wywiad osobowy, ocena stopnia nasilenia lęku i depresji z zastosowaniem Skali Lęku Hamiltona i Skali Depresji Hamiltona, oznaczenie parametrów biochemicznych w surowicy krwi: morfologię, białko C-reaktywne, sód, potas, kreatyninę, hemoglobinę glikowaną, aminotransferazę alaninową i asparaginianową, lipidogram, TSH, u pacjentów w grupie kontrolnej dodatkowo stężenie glikemii na czczo. Aktywność egzoglikozydaz badano metodą Chatterjee i wsp. w modyfikacji Marciniak i wsp.. Analizę statystyczną przeprowadzono w programie Statystyka 13. Zastosowano odpowiednie metody statystyczne.

W rozdziale: Wyniki, uzyskane wyniki wskazują m.in. na występowanie większego nasilenia objawów depresyjnych w badanej grupie, w porównaniu z grupą kontrolną, o nasileniu łagodnej depresji, w zakresie lęku Doktorantka nie stwierdziła istotnych różnic nasilenia między grupą badaną i kontrolną – jest to zgodne z dotychczasowymi wynikami badań innych autorów wskazujące

na większe nasilenie objawów depresyjnych niż lękowych u osób z diagnozą cukrzycy typu 2. Porównanie uzyskanych wyników aktywności oznaczonych glikozydaz wykazało, że średnia aktywność N-acetylo-βheksozoaminidazy u osób z cukrzycą typu 2 wynosiła 270.85+/- 95,58 pKat/mL i była istotnie wyższa niż uzyskana w grupie kontrolnej, podobnie aktywność α -mannozydazy w badanej grupie była istotnie większa 41,79+/- 20,73 pKat/mL niż w grupie kontrolnej, także wyższy wynik średniej aktywności βglukuronidazy 47,62+/- 20,11 pKat/mL. Wyniki badania wskazują także że u pacjentów z diagnozą cukrzycy typu 2 i podwyższonym poziomem trójglicerydów surowicy krwi stwierdzono także wyższą aktywność -βheksozoaminidazy, α -mannozydazy, βglukuronidazy, βgalaktozydazy.

W rozdziale Dyskusja autorka porównała uzyskane wyniki badań własnych z wynikami opublikowanych dotąd badań. W dyskusji Doktorantka odniosła uzyskane wyniki wskazujące na istnienie dodatnich korelacji między objawami depresyjnymi a stopniem wyrównania cukrzycy, wyrażonym aktywnością hemoglobiny glikowanej, do istniejących badań wskazujących na obniżanie się odsetka hemoglobiny glikowanej u pacjentów z diagnozą cukrzycy typu 2 leczonych lekami przeciwdepresyjnymi w związku z występującymi objawami depresyjnymi. W badaniu nie potwierdzono związku depresji i lęku i BMI, w istniejących badaniach chorzy z objawami depresyjnymi charakteryzowali się znacząco wyższym BMI. Dotychczas w literaturze nie ma badań oceniających aktywności N-acetylo-βheksozoaminidazy, α - fukozydazy, β- glukuronidazy w surowicy krwi pacjentów z cukrzycą typu 2 stąd trudności autorki w kontekstualnym umocowaniu wyników badania w tym zakresie.

Sformułowane wnioski są adekwatne do uzyskanych wyników. Najważniejszym wynikiem badania wydaje się wniosek stwierdzający, że wyższa aktywność N-acetylo -βheksozoaminidazy, α -mannozydazy, βglukuronidazy mogą

wskazywać na istotnie wyższą aktywność zapalną u osób chorych na cukrzycę typu 2. Kolejny ważny wniosek mówi o odkrytych w badaniu związkach między wyższą aktywnością N-acetylo -βheksozoaminidazy, α -mannozydazy, βglukuronidazy, α -fukozydazy a nasileniem objawów lękowych i depresyjnych co może wskazywać na znaczenie stanu zapalnego zarówno w cukrzycy typu 2 jak i większym nasileniu objawów lękowych i depresyjnych.

Z obowiązku recenzenta załączam listę uwag redakcyjnych:
Wniosek 4 jest być może zbyt stanowczym stwierdzeniem „Badanie dowodzi wspólnej zapalnej etiologii..." być może ostrożniejsze sformułowanie np. uzyskane wyniki są spójne z wynikami badań wskazujących na znaczenie czynników zapalnych w..."
Na str 11. Doktorantka użyła sformułowania „zaburzeń węglowodanowych" poprawniej byłoby „zaburzeń gospodarki węglowodanowej"

PODSUMOWANIE I WNIOSEK

Reasumując pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska rozprawa doktorska lek. Iwony Cabaj-Wiater p.t. „Ocena zależności nasilenia stopnia lęku i depresji z aktywnością egzoglikozydaz lizosomalnych oraz wybranymi parametrami laboratoryjnymi w przebiegu cukrzycy typu 2".

1 Stanowi oryginalne rozwiązanie przez Doktorantkę zagadnienia naukowego;
2 W przedstawionej do oceny rozprawie Doktorantka wykazała ogólną wiedzę teoretyczną przedmiotu;

3 Recenzowana rozprawa doktorska potwierdza umiejętności Doktorantki do prowadzenia pracy naukowej;

4 Badanie zaprezentowane w rozprawie doktorskiej jest oryginalne i powinny być kontynuowane

Przygotowana praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim wynikające z Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym. Wnoszę zatem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Iwony Cabaj-Wiater do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Jolanta Masiak prof. UM w Lublinie

Lublin 2021-01-14

Jolanta Masiak