



ROZPRAWA DOKTORSKA

**POZIOM AMINOKWASÓW I NUKLEOTYDÓW
W ZABURZENIU Z NAPADAMI OBJADANIA SIĘ**

PhD THESIS

**AMINO ACIDS AND NUCLEOTIDE METABOLITES PATTERNS
IN PATIENTS WITH BINGE EATING DISORDER**

Joanna Peplińska-Miąskowska

Promotor/Supervisor:

dr hab. Hubert Wichowicz

Gdańsk, 2022

Pragnę podziękować wszystkim, bez których niniejsza praca nie mogłaby powstać.

Przede wszystkim mojemu Promotorowi

dr hab. Hubertowi Wichowicz

za opiekę merytoryczną, niewyczerpaną cierpliwość

i nieocenioną pomoc przy realizacji pracy.

Serdecznie dziękuję również

prof. dr hab. Ryszardowi Smoleńskiemu,

dr hab. Łukaszowi Kaska,

oraz mgr Patrycji Jabłońskiej

za ogromne wsparcie, cenne rady

i bezcenną pomoc okazaną w realizacji niniejszej pracy.

„Wolę jedno życie z Tobą, niż samotność przez wszystkie ery tego świata.”

J.R.R. Tolkien

Pracę doktorską dedykuję mojemu kochanemu mężowi.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Lista skrótów | 5 |
| Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej | 6 |
| Streszczenie | 8 |
| Abstract | 10 |
| Wprowadzenie | 12 |
| Cele badania: | 13 |
| Materiały i metody | 13 |
| Wyniki i ich omówienie | 16 |
| Wnioski..... | 21 |
| Introduction | 23 |
| Aims of the study | 24 |
| Materials and Methods | 24 |
| The results and discussion | 27 |
| Conclusions | 31 |
| Piśmiennictwo | 33 |
| Załączniki..... | 38 |

Lista skrótów

4PYR – 1-β-D-rybonukleozydo-4-pirydono-3-karboksyamid (ang. *4-pyridone-3-carboxamide-1-β-D-ribonucleoside*)

ADMA – asymetryczna dimetyloarginina (ang. *asymmetric dimethylarginine*)

BCAA – aminokwasy rozgałęzione (ang. *branched-chain amino acids*)

BDI – skala Becka (ang. *Beck Depression Inventory*)

BED – zaburzenie z napadami objadania się (ang. *binge eating disorder*)

BN – bulimia psychiczna (ang. *bulimia nervosa*)

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*)

DSM-5 – piąta klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa

Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

EDNOS – zaburzenia odżywiania nie sprecyzowane inaczej (ang. *eating disorder not otherwise specified*)

FFQ-6 – kwestionariusz częstotliwości spożycia żywności (ang. *Food Frequency Questionnaire*)

HADS – skala depresji i lęku (ang. *Hospital Anxiety and Depression*)

HDRS – skala depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*)

HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *high-performance liquid chromatography*)

LC/MS – chromatografia cieczowa ze spektrometrem masowym (ang. *liquid chromatography-mass spectrometry*)

LNAA – duże aminokwasy obojętne (ang. *large neutral amino acids*)

L-NMMA – monometyloarginina (ang. *mono-L-methylarginine*)

MDD – zaburzenia depresyjne (ang. *Major depressive disorder*)

MET2PY – N-metylo-2-pirydino-5-karboxyamid (ang. *N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide*)

MET4PY – N-metylo-4-pirydino-5-karboksyamid (ang. *N-methyl-4-pyridone-3-carboxamide*)

MNA – metylonikotynamid (ang. *methylnicotinamide*)

mTOR – kinaza białkowa treoninowo-serynowa (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*)

RDA – zalecane spożycie (ang. *Recommended Daily Allowance*)

TFEQ-18 – kwestionariusz zachowań żywieniowych (ang. *Three-Factor Eating Questionnaire*)

Wykaz publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej

Rozprawę doktorską stanowią:

1. Artykuł poglądowy

- Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H, Waśkow M. Potencjalny wpływ wybranych składników diety na stan psychiczny. *Neuropsychiatria. Przegl. Klin.* 2017; vol. 9, nr 3, s. 101-107.

IF = 0; MNiSW = 4

2. Monografia naukowa:

- Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H. Zaburzenie z napadami objadania się: zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce: nauki medyczne i nauki o zdrowiu: część II. Młodzi Naukowcy*, 2019 s. 130-136.

IF = 0; MNiSW = 5

3. Prace oryginalne

- Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smolenski RT, Jablonska P, Kaska L. Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2021;40(1):32-42.

IF = 1.381; MNiSW = 40

- Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smoleński R, Jablonska P, Kaska L. The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2022;41(3):333-341.

IF = 1.381; MNiSW = 40

Sumaryczna punktacja:
IF = 2.762; MNiSW = 89

Tematyka zawarta w monografii naukowej została omówiona na wystąpieniu:

- „Zaburzenie z napadami objadania się: zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku” w sesji prac własnych podczas konferencji: Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce w Gdańsku 26 listopada 2018 roku, uzyskując wyróżnienie.

Streszczenie

Słowa kluczowe

Aminokwasy, nukleotydy, zaburzenia odżywiania, dieta, zaburzenia depresyjne

Wprowadzenie

Zaburzenie z napadami objadania (Binge Eating Disorder, BED) charakteryzuje się występowaniem epizodów napadowego objadania, podczas których osoba traci kontrolę nad procesem jedzenia; po takich epizodach nie występują objawy kompensacyjne, służące pozbyciu się przyjętego pokarmu, jak to ma miejsce w przypadku bulimii. Luką poznawczą okazują się być brak badań w kierunku oznaczenia pełnej puli aminokwasów i nukleotydów u osób z tym zaburzeniem. Pozwoliło by to poszerzyć zakres wiedzy związany z biologicznymi uwarunkowaniami tego schorzenia.

Cel badania

Głównym celem pracy była weryfikacja hipotezy o różnicach w puli aminokwasowej i poziomie nukleotydów u pacjentów z BED w porównaniu z grupą kontrolną osób otyłych bez objawów BED oraz ocena związku między stężeniem poszczególnych aminokwasów i nukleotydów z obrazem klinicznym zaburzenia z napadami objadania się z współistnieniem zaburzeń depresyjnych. Pomocniczym celem była ocena nawyków żywieniowych z BED.

Materialy i metody

W badaniu wzięło udział 37 dorosłych – 20 osób z otyłością ze zdiagnozowanym zaburzeniem z napadami objadania i grupa kontrolna składająca się z 17 osób z otyłością bez współistnienia BED. Do określenia aminokwasów i nukleotydów, a także ich pochodnych użyto wysokosprawną chromatografię cieczową. Stopień nasilenia zaburzeń depresyjnych i lękowych wśród badanych został oceniony za pomocą skali depresji Hamiltona i samooceny Becka, skali Depresji i Lęku HADS. Do oceny zachowań żywieniowych został zastosowany kwestionariusz TFEQ-R18. Kwestionariusz oceny częstotliwości spożycia żywności FFQ-6 został użyty do zebrania informacji o częstotliwości spożywania 8 głównych grup żywności.

Analiza wartości odżywczej diety została wykonana za pomocą metody 3-dniowego bieżącego notowania.

Wyniki

Codzienna dieta osób z zaburzeniem z napadami objadania cechuje przede wszystkim wysoka ilość spożywanego tłuszczu i węglowodanów z dużym odsetkiem nasyconych kwasów tłuszczowych i cukrów, a niskim spożyciem białka (poniżej 10% energii ogółem). Głównym źródłem białka i aminokwasów w diecie osób z BED to przede wszystkim mięso wieprzowe/wołowe (65%), wędliny (90%) i żółty ser (60%). Pośród aminokwasów pacjenci z BED wyróżniali się statystycznie istotnie niższym ($p < 0,05$) stężeniem kwasu glutaminowego, leucyny, izoleucyny, a także aminokwasów rozgałęzionych (ang. branched-chain amino acids, BCAA), natomiast stężenie cytruliny było istotnie wyższe. W grupie pacjentów z BED zaobserwowano istotnie niższy poziom urydyny, a także stosunek urydyny i hipoksantyny do kreatyniny w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród metabolitów nikotynamidu – N1-metylonikotynamid był istotnie niższy.

Wnioski

Prezentowane wyniki są pierwszym doniesieniem dotyczącym zmian stężeń w osoczu aminokwasów i pochodnych nukleotydów u pacjentów z zaburzeniem przebiegającym z napadami objadania się, dodatkowo uwzględniające współistnienie zaburzeń depresyjnych. W tworzeniu zaleceń dietetycznych istotne wydaje się skupienie na prawidłowym stosunku spożycia białek (ze szczególnym uwzględnieniem aminokwasów egzogennych) do pozostałych makroskładników w dobowej diecie. W świetle moich badań prawidłowy bilans powinien dotyczyć przede wszystkim następujących aminokwasów: argininy, leucyny i izoleucyny a także całej grupy aminokwasów rozgałęzionych (ang. branched-chain amino acids, BCAA). Ta zależność nie tylko pomoże dostarczyć odpowiednią ilość niezbędnych aminokwasów, ale również – wg obecnej wiedzy - mocno przyczyni się do podniesienia poziomu hormonów obniżających apetyt (GLP-1, peptydu YY i cholecystokininy) przy jednoczesnym zmniejszeniu poziomu greliny - hormonu głodu. Prawidłowe proporcje składników odżywczych zwiększy szanse leczenia pacjentów cierpiących na zaburzenie z napadami objadania.

Abstract

Keywords

Amino acids, nucleotides, eating disorders, diet, depressive disorders

Introduction

Binge Eating Disorder (BED) is characterized by the occurrence of binge eating episodes in which the person loses control of the eating process; after such episodes, there are no compensatory symptoms to get rid of the consumed food, as is the case with bulimia nervosa. The cognitive gap turns out to be the lack of research to determine the full pool of amino acids and nucleotides in people with this disorder. This would allow to broaden the scope of knowledge related to the biological determinants of this disease.

Research goal

The main aim of the study was to verify the hypothesis about the differences in the amino acid pool and the nucleotide levels in patients with BED compared to the control group of obese patients without BED symptoms and to assess the relationship between the concentration of individual amino acids and nucleotides with the clinical picture of binge eating disorder and the coexistence of depressive disorders. An auxiliary goal was to assess the eating habits of BED.

Materials and methods

The study included 37 adults - 20 obese people diagnosed with binge eating disorder and a control group of 17 obese people without the coexistence of BED. High performance liquid chromatography was used to determine the amino acids and nucleotides as well as their derivatives. The degree of severity of depression and anxiety disorders among the respondents was assessed using the Hamilton Depression Scale and Beck's Self-Assessment, the HADS Depression and Anxiety Scale. The TFEQ-R18 questionnaire was used to assess nutritional behavior. The FFQ-6 food frequency assessment questionnaire was used to gather information

on the frequency of consumption of 8 major food groups. The dietary nutritional value analysis was done by a 3-day process of noting down the consumed foods.

Results

The daily diet of people with binge eating disorder is primarily characterized by high amounts of fat and carbohydrates consumed with a high percentage of saturated fatty acids and sugars, and low protein consumption (less than 10% of total energy). The main sources of protein and amino acids in the diet of people with BED are mainly pork / beef (65%), cold cuts (90%) and cheese (60%). Among amino acids, patients with BED had statistically significantly lower ($p < 0.05$) concentration of glutamic acid, leucine, isoleucine, and branched-chain amino acids (BCAA), while the concentration of citrulline was significantly higher. Significantly lower uridine levels were observed in the group of patients with BED, as well as the uridine-hypoxanthine-to-creatinine ratio when compared to the control group. Among nicotinamide metabolites - N1-methylnicotinamide was significantly lower.

Conclusions

The presented results are the first report on changes in plasma concentrations of amino acids and nucleotide derivatives in patients with binge eating disorder, additionally taking into account the coexistence of depressive disorders. In creating dietary recommendations, it seems important to focus on the correct ratio of protein consumption (with particular emphasis on exogenous amino acids) to other macronutrients in the daily diet. In the light of my research, the correct balance should primarily concern the following amino acids: arginine, leucine, and isoleucine, as well as the entire group of branched-chain amino acids. This relationship will not only help to provide the right amount of essential amino acids, but also - according to the current knowledge - will strongly contribute to increasing the level of appetite-lowering hormones (GLP-1, YY peptide and cholecystokinin) while reducing the level of ghrelin - the hunger hormone. The correct proportions of nutrients will increase the chances of treating patients suffering from binge eating disorder.

Wprowadzenie

Otyłość jest nasilającym się problemem zdrowia publicznego w krajach rozwiniętych [1]. Jej przyczyny są wielowymiarowe. Obejmują zarówno czynniki biologiczne, jak i psychologiczne oraz środowiskowe [2]. Nieustannie trwa poszukiwanie kolejnych mechanizmów psychologicznych, fizjologicznych i biochemicznych odpowiedzialnych za nadmierne jedzenie, stanowiące przyczynę ponad 90% przypadków otyłości. Odkrywając i poznając je nie tylko pogłębiono by wiedzę teoretyczną, ale bazując na niej potencjalnie można myśleć o poprawie ciągle mało efektywnego leczenia [3].

Objadanie się wynika nie tylko z powszechnego dostępu do atrakcyjnego pożywienia, ale również z indywidualnych uwarunkowań jednostki. Należą do nich niewłaściwe nawyki żywieniowe i niewydolne psychologiczne mechanizmy regulacyjne. Znaczenie mają również nieodpowiednie interakcje pomiędzy czynnikami hormonalnymi i metabolicznymi a ośrodkowym układem nerwowym wraz z jego mechanizmami regulacyjnymi [2]. Nie poznano jak dotąd czy zaburzenia te są wtórne do sposobu odżywiania, czy też są zmianami pierwotnymi.

Warto zaznaczyć, że zarówno aminokwasy jak i nukleotydy, będące integralną częścią mechanizmów przekąźnictwa neuronalnego, odgrywają zasadniczą rolę nie tylko w bezpośredniej regulacji uczucia głodu i sytości, ale również mają wpływ na stan odżywienia, procesy metaboliczne a przez to i na stan psychiczny. Nieprawidłową regulację poziomu neuroprzekazników, obserwuje się nie tylko u osób cierpiących na otyłość, ale także w zaburzeniach odżywiania związanych z przejadaniem się.

W ostatnich latach zaburzenie z napadami objadania się (binge eating disorder, BED) zyskało sporo uwagi. Do 2013 roku klasyfikacje medyczne rozróżniały jedynie bulimię (bulimia nervosa, BN), sytuując inne problemy związane z nadmierną podażą pożywienia w kategorii „nieokreślone” (eating disorders not otherwise specified, EDNOS) [4]. BED stało się wyodrębnioną jednostką dopiero w klasyfikacji DSM-5 [5]. Charakteryzuje się występowaniem epizodów napadowego objadania się, podczas których osoba traci kontrolę nad procesem jedzenia; po takich epizodach nie występują objawy kompensacyjne, służące pozbyciu się przyjętego pokarmu, tak jak ma to miejsce w przypadku bulimii. Szacuje się, że na BED cierpi od <1,0 do 4,0% populacji Europy [6]. Jednak wciąż stanowi wyzwanie diagnostyczne dla klinicystów, ze względu na skłonność do dyssymulacji czy nie dostrzegania problemu przez chorą osobę. Choroba ta nie tylko jest szczególnie związana z występowaniem otyłości ale również i innych zaburzeń psychicznych, takich jak zaburzenia lękowe i depresyjne. Luką poznawczą okazują się być badania w kierunku oznaczenia pełnej puli

aminokwasów i nukleotydów u osób ze zdiagnozowanym zespołem BED. Pozwoli to poszerzyć zakres wiedzy związany z biologicznymi uwarunkowaniami tego schorzenia. Także potencjalnie rozważyć wprowadzenia laboratoryjnego testu obiektywizującego rozpoznanie, na których niedostatek cierpi psychiatria jako dyscyplina. Informacje te, mogą także okazać się pomocą w standaryzacji nie tylko samej edukacji osób chorujących na BED, ale i oceny dietetycznej w monitoringu leczenia tego schorzenia.

Cele badania:

Cel główny

Głównym celem pracy była weryfikacja hipotezy o różnicach w puli aminokwasowej i poziomie nukleotydów u pacjentów z BED w porównaniu z grupą kontrolną osób otyłych bez objawów BED oraz ocena związku między stężeniem poszczególnych aminokwasów i nukleotydów z obrazem klinicznym zaburzenia z napadami objadania się.

Cele szczegółowe

1. Ocena stanu psychicznego
2. Ocena zachowań żywieniowych i wartości odżywczej diety BED w porównaniu do grupy kontrolnej

Materialy i metody

Charakterystyka badanych

W badaniu wzięło udział 37 dorosłych (23 kobiety i 14 mężczyzn) – 20 osób z otyłością ze zdiagnozowanym zaburzeniem z napadami objadania się (14 kobiet i 6 mężczyzn; średnia wieku $42,3 \pm 12,9$) i grupa kontrolna składająca się z 17 osób z otyłością bez współistnienia BED (9 kobiet i 8 mężczyzn, średnia wieku $48,5 \pm 9,8$) z nie różniącym się znamienne statystycznie od grupy badanej wskaźnikiem masy ciała (ang. *body mass index*, BMI) grupie badanej. Projekt został zaakceptowany przez Niezależną Komisję Bioetyczną ds. Badań Naukowych (numer zgody: NKBBN/353/2016).

Kryteria włączenia do badania obejmowały:

- wiek powyżej 18 i poniżej 65 roku życia,
- pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego
- postawienie diagnozy BED na podstawie wytycznych DSM-5 (klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 edition*),
- wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu naukowym,
- występowanie otyłości, BMI > 30.0 kg/m².

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- wiek poniżej 18 i powyżej 65 roku życia,
- brak zgody na udział w badaniu,
- występowanie zaburzeń psychotycznych i zaburzeń odżywiania innego typu
- współwystępowanie nieleczonych epizodów depresji o umiarkowanym i ciężkim charakterze,
- występowanie współistniejących uzależnień od środków psychoaktywnych,
- niedorozwój umysłowy,
- epilepsja i choroby serca leczone za pomocą elementów metalowych, takich jak: defibrylator, stymulator, stenty, metalowe szwy na sercu, elektryczne implanty.

Analiza aminokwasów i nukleotydów

Od wszystkich osób biorących udział w badaniu pobrany został materiał kliniczny w postaci próbki krwi – osocze i surowica. Analiza została wykonana w Katedrze i Zakładzie Biochemii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Materiał został pobrany przed wykonaniem zabiegu bariatrycznego, a także 1, 3 i 6 miesięcy po operacji.

Do określenia 20 standardowych aminokwasów, a także ich pochodnych, osocze ekstrahowano z acetonitrylem w celu pozbycia się białek, a następnie próbki liofilizowano i rozpuszczono w wodzie. Kolejno wykonano analizę za pomocą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (ang. *liquid chromatography–mass spectrometry*, LC/MS). Analizę przeprowadzono na systemie wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. *high-performance liquid chromatography*, HPLC). Poszczególne aminokwasy i

pochodne zostały zidentyfikowane i potwierdzone przez podobieństwo mas cząsteczkowych, wzoru fragmentacji i czasu retencji chromatograficznej.

Aby określić stężenie nukleotydów w surowicy, próbki natychmiast zamrażano w ciekłym azocie, a następnie wyekstrahowano za pomocą kwasu nadchlorowego i odwirowano. Supernatant zebrano i doprowadzono do pH 6,0–6,5. Po inkubacji na lodzie próbki wirowano, a otrzymany supernatant analizowano stosując wysokosprawną chromatografię cieczową HPLC. Poszczególne nukleotydy zostały zidentyfikowane i potwierdzone poprzez porównanie z odpowiednimi standardami tych związków.

Ocena stanu psychicznego

Ponieważ u osób zarówno z BED jak i z otyłością bez współistnienia BED często współistnieją zaburzenia depresyjne i lękowe, ich stopień nasilenia został oceniony następującymi skalami:

1. Wstępne badanie przesiewowe współistnienia zaburzeń nastroju i lękowych za pomocą HADS (Skala Depresji i Lęku, ang. *Hospital Anxiety and Depression*,) [7, 8].
2. Badanie samooceny nasilenia objawów depresji za pomocą Skali Becka (ang. *Beck Depression Inventory*, BDI) [9,10].
3. Ilościowe określenie stopnia nasilenia depresji za pomocą Skali Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS) [11].

Analiza nawyków żywieniowych i wartości odżywczej diety

1. Do oceny zachowań żywieniowych został użyty kwestionariusz TFEQ-R18 (ang. *Three-Factor Eating Questionnaire*) [12]. Narzędzie zawiera 18 punktów, tworzących trzy podskale: jedzenie emocjonalne, jedzenie niekontrolowane i jedzenie restrykcyjne. W badaniu wykorzystano polską wersję narzędzia [13].
2. Kwestionariusz częstotliwości spożycia żywności (ang. *Food Frequency Questionnaire with 6 answers*, FFQ-6) został użyty do zebrania informacji o częstotliwości spożywania grup produktów, reprezentujących 8 głównych grup żywności. Na podstawie uzyskanych danych wskazano poziomy częstotliwości spożycia poszczególnych produktów [14].
3. Analiza wartości odżywczej diety została wykonana za pomocą metody 3-dniowego bieżącego notowania. Zawartość mikro i makro składników diety badanych wyliczono posługując się kalkulatorem dietetycznym „ALIAN” firmy ANMARSOFT korzystając z bazy opublikowanej przez Instytut Żywności i Żywienia [15]. Spożycie

każdego składnika pokarmowego porównywano do norm obowiązujących w polskiej populacji [16]. Przede wszystkim kierowano się poziomem zalecanego spożycia (ang. *Recommended Daily Allowance*, RDA).

4. Ponadto u każdego z pacjentów została przeprowadzona analiza składu ciała metodą bioimpedancji (Jawon Medical X-Contact 350, Korea). Na podstawie wymienionych parametrów obliczano BMI klasyfikując wynik zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO), tj. BMI < 18,5 kg/m² – niedowaga; BMI 18,5 – 24,9 kg/m² – norma; BMI 25 – 29,9 kg/m² – nadwaga; BMI > 30 kg/m² – otyłość.

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą Statistica Statsoft Inc. Polska, wersja 13.3. Porównania między dwiema grupami oceniano testem Manna-Whitneya, chi kwadrat lub t-Studenta dla prób niezależnych. Wartość $p < 0,05$ uznano za znaczącą różnicę.

Wyniki i ich omówienie

Wyniki zostały przedstawione w 4 pracach. W dwóch z nich (artykuł poglądowy: Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H, Waśkow M. Potencjalny wpływ wybranych składników diety na stan psychiczny. *Neuropsychiatria. Przegl. Klin.* 2017: vol. 9, nr 3, s. 101-107. [17] i praca oryginalna: Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H. Zaburzenie z napadami objadania się: zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce: nauki medyczne i nauki o zdrowiu: część II. Młodzi Naukowcy*, 2019 s. 130-136. [18]) skupiono się na ogólnej ocenie stanu psychicznego i nawykach żywieniowych pacjentów otyłych ze zdiagnozowanym zaburzeniem BED – zarówno wg obecnej wiedzy [17] jak i konkretnie w badanej grupie chorych [18]. Ponadto przedstawiono wybrane składniki odżywcze (np. niektóre aminokwasy) i omówiono ich wpływ na syntezę neurotransmiterów i stan psychiczny. W obu publikacjach przedstawiono problem występowania nieprawidłowych nawyków żywieniowych u pacjentów z otyłością skutkującymi niedoborami bądź nieprawidłowościami w dostarczaniu jak i przyswajaniu składników pokarmowych, co w konsekwencji staje się pierwotnym lub wtórnym skutkiem współwystępowania zaburzeń o podłożu psychicznym. Równocześnie stanowiło one podstawę do zaprojektowania prac oryginalnych.

W pierwszej pracy [17] dokonano przeglądu wybranych składników odżywczych potencjalnie wpływających na obrót neurotransmiterów oddziałujących na stan psychiczny. Wiele substancji, będących wchłanianymi z pożywieniem prostymi cząstkami organicznymi lub produktami ich syntezy (np. kwas γ -aminomasłowy, serotonina czy kwas glutaminowy), mają duży wpływ na przekąźnictwa mózgowie i jego dysfunkcje. Zaburzenia ich podaży, wchłaniania i dystrybucji stanowią mogą jedną z hipotez etiologicznych rozmaitych schorzeń psychiatrycznych, wliczając w to różne postaci zaburzeń odżywiania [19, 20].

Druga praca [18], już o charakterze badawczym, miała na celu wstępną ocenę nawyków żywieniowych i stanu psychicznego badanych pacjentów z zaburzeniem z napadami objadania się. Codzienna dieta osób z BED cechuje przede wszystkim wysoka ilość spożywanego tłuszczu i węglowodanów z dużym odsetkiem nasyconych kwasów tłuszczowych i cukrów, a niskim spożyciem białka (poniżej 10% energii ogółem). Głównym źródłem białka i aminokwasów w diecie osób z BED to przede wszystkim mięso wieprzowe/wołowe (65%), wędliny (90%) i żółty ser (60%). Mięso wieprzowe/wołowe i wędliny charakteryzuje się wysoką zawartością izoleucyny, leucyny, waliny, argininy i kwasu glutaminowego. Kwestionariusz zachowań związanych z odżywianiem ocenił stopień zachowań ograniczających spożywanie jedzenia wśród badanych, jedzenia pod wpływem emocji i występowania braku kontroli nad jedzeniem. Na podstawie wyników wstępnych można stwierdzić, iż grupa badana cechuje się wysokim odsetkiem osób, które jedzą pod wpływem emocji (70%), a także występuje u nich brak kontroli nad spożywanym posiłkiem (80%). Warto podkreślić iż, edukacja żywieniowa pacjentów z BED jest kluczowa w procesie leczenia. Zmiany jakościowe w zakresie spożywanych podczas napadu produktów jest istotnym elementem terapii omawianego zaburzenia. Potrzeba dużej ilości jedzenia na początku leczenia jest jeszcze zwykle u pacjenta bardzo silna, tak samo jak preferowanie produktów wysokokalorycznych. Wzrost poczucia kontroli wynikający z terapii powoduje jednak większą możliwość wyboru. Znacząca wydaje się być konsultacja dietetyczna, podczas której pacjent otrzymuje konkretne wskazówki dotyczące racjonalnych zasad odżywiania, związane przede wszystkim z regularnością, określoną kalorycznością oraz odpowiednim składem i bilansem spożywanych posiłków.

Kolejna praca oryginalna (Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smolenski RT, Jablonska P, Kaska L. Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2021;40(1):32-42.) [21] dotyczy oznaczenia puli aminokwasowej i nukleotydów u pacjentów z BED porównując do osób z otyłością bez BED potraktowanej jako grupa kontrolna. Według

mojej wiedzy całkowita pula aminokwasowa została zbadana w takich zaburzeniach odżywiania jak anoreksja czy bulimia [22], ale nie została jeszcze ewaluowana w zaburzeniu z napadami objadania się. Pośród aminokwasów pacjenci z BED wyróżniali się statystycznie istotnie niższym ($p < 0,05$) stężeniem kwasu glutaminowego, leucyny, izoleucyny, a także aminokwasów rozgałęzionych (ang. *branched-chain amino acids*, BCAA), natomiast stężenie cytruliny było istotnie wyższe. W grupie pacjentów z BED zaobserwowano istotnie niższy poziom urydyny, a także stosunek urydyny i hipoksantyny do kreatyniny w porównaniu z grupą kontrolną. Wśród metabolitów nikotynamidu – poziom 1-metylonikotynamid był istotnie niższy.

Potencjalne wyjaśnienie przyczyny obniżonego poziomu aminokwasów rozgałęzionych w BED powinno uwzględniać wiele aspektów. Szlak sygnałowy kinazy białkowej treoninowo-serynowej (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*, mTOR) aktywowany przez niektóre składniki odżywcze i hormonalne, okazuje się być istotny w sygnalizowaniu organizmu o zmianach w dostępie energii, tym samym kontroli apetytu. Nasze wyniki wskazują na niższy poziom leucyny i izoleucyny w osoczu w BED. Interpretacja w kategoriach przyczynowości jest bardzo trudna i nie można jednoznacznie stwierdzić czy to wynik czy przyczyna choroby. Trzeba również pamiętać o tym, iż leucyna i izoleucyna są aminokwasami egzogennymi. W tym przypadku, niższe poziomy leucyny i izoleucyny mogą być spowodowane błędami żywieniowymi – co potencjalnie może przyczynić się do obniżenia transmisji serotoniny [23].

Sygnalizacja glutaminergiczna jest silnie skorelowana w zachowaniu kompulsywnym i impulsywnym. Niektóre badania wskazują także niskie stężenie kwasu glutaminowego u pacjentów z jądłowstrętem psychicznym [24]. Nasz wynik sugeruje zakłócenia w transmisji glutaminergicznej – ponownie interpretacja w kategoriach przyczynowości może być różnorodna.

Stwierdzono, że poziom cytruliny w osoczu jest związany z kilkoma chorobami takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów [25], ostra lub przewlekła niewydolność jelit [26], ale – zgodnie z naszą najlepszą wiedzą – nie z zaburzeniami odżywiania. Poza tym, u człowieka sugeruje się pozytywny wpływ tego aminokwasu na produkcję energii tlenowej [27]. Jednak wszystkie raporty są wstępną analizą która potrzebuje dalszych badań, dlatego nie można w aktualnym stanie wiedzy zinterpretować podwyższonego poziomu cytruliny w BED.

Prezentowane wyniki wykazują, iż poziom urydyny a także stosunek hipoksantyny do kreatyniny u osób z BED w surowicy jest niższy w porównaniu z kontrolą. Obniżony poziom urydyny można potencjalnie wyjaśnić na dwa sposoby. Poziom urydyny w surowicy jest

podwyższony podczas głodu i gwałtownie spada po posiłku. Pacjenci chorzy na BED charakteryzują się dużymi wahaniami spożycia energii – przyjmowanie posiłków jest nieregularne z napadami niekontrolowanego objadania się. Wahań tych nie obserwujemy u osób z otyłością prostą. Drugie wyjaśnienie może wynikać z wysokiego spożycia węglowodanów - dieta węglowodanowa powoduje obniżenie poziomu urydyny w surowicy.

W pracy badającej nawyki żywieniowe [18] stwierdzono współwystępowanie depresji jak i zaburzeń lękowych. Tym samym w badanej grupie potwierdzono współistnienie u osób z zaburzeniami odżywienia obecności innych zaburzeń psychicznych, co raportują również wcześniejsze doniesienia [28,29]. Na podstawie tych danych postanowiono rozszerzyć zakres pierwszego badania aminokwasów i nukleotydów o chorych ze współistniejącymi zaburzeniami nastroju, czego rezultatem jest kolejna, trzecia publikacja oryginalna.

Publikacja (Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smoleński R, Jablonska P, Kaska L. The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2022;41(3):333-341.) [30] to rezultat badań dotyczących puli aminokwasowej i nukleotydów u otyłych pacjentów (zarówno z BED jak i otyłością prostą) u których zdiagnozowano współistnienie zaburzeń depresyjnych (ang. *Major depressive disorder*, MDD). Grupę porównawczą stanowiły osoby z BED lub otyłością prostą bez współistniejącej MDD. Wg naszej wiedzy jest to pierwsza praca tego typu. W badaniu osoby otyłe z MDD wykazywały statystycznie istotnie niższy poziom urydyny oraz istotnie wyższy poziom asparaginy, glutaminy, proliny i argininy w porównaniu z kontrolną grupą ($p < 0,05$).

Wydaje się, że odpowiednia dieta przyczynia się do utrzymania prawidłowej homeostazy i zdaje się być obiecującą strategią, która mogłaby usprawnić terapię obu chorób. Wcześniejsze badania pokazują, że zmiany dopaminergiczne, serotonergiczne, noradrenergiczne, układu glutaminianergicznego i γ -aminomasłowe (GABA-ergiczne) są prawdopodobnie skorelowane z MDD [31–35]. W badaniach tych zaobserwowano zwiększony poziom glutaminy w MDD [36-40]. Chociaż glutamina nie ma działania neuroprzeźnikowego, jest głównym prekursorem dwóch neuroprzeźników: pobudzającego glutaminianu [41,42] i hamującego GABA [43]. Modyfikacja neurotransmisji związanej z glutaminianem może odgrywać rolę w psychopatologii MDD.

Asparagina ma działanie pobudzające w ośrodkowym układzie nerwowym. Zwiększony poziom aminokwasów pobudzających może prowadzić do selektywnej utraty neuronów a także, przyczyniać się do powstania przewlekłych zaburzeń neurologicznych [44]. Poza tym asparagina uczestniczy w biosyntezie puryn i pirymidyn. Niektóre badania

donoszą o obniżonym poziomie asparaginy w osoczu u pacjentów z depresją oporną na leczenie [45]. W badaniu Pinto i in.[38] zgłoszono wyższe stężenie asparaginy w osoczu u pacjentów z MDD, co jest zgodne z naszymi wynikami. Zjawisko to wymaga dalszych badań.

Arginina jest prekursorem cząsteczek o charakterze neuroprzekaźników, z których każda może odgrywać odmienną rolę w patogenezie MDD [46]. Jako prekursor tlenku azotu (ang. nitric oxide, NO), wpływa na poziom dopaminy, GABA i glutaminianu w korze przedczołowej mózgu [47,48]. Zmniejszona produkcja NO może być związana z obniżonym poziomem zewnątrzkomórkowym L-argininy i niskim poziomem transbłonowej zdolności transportowej tego aminokwasu - indukowana przez MDD [38].

Prolina jest powszechnym składnikiem żywności w diecie człowieka. Zwiększone spożycie żywności, które występuje w napadach objadania się i otyłości może być przyczyną wyższych jej poziomów w surowicy. Warto nadmienić iż podwyższony poziom proliny w surowicy obserwuje się również u otyłych dorosłych, bez współistnienia klinicznych zaburzeń odżywiania [49-50].

W badanych grupach wykazano także niższy poziom urydyny w surowicy, podobnie jak w poprzedniej pracy oryginalnej [21]. Prezentowane badanie wykazało, iż poziom urydyny w surowicy jest niższy w porównaniu z grupą kontrolną. Obniżony poziom urydyny można wyjaśnić na kilka sposobów. Poziom urydyny w surowicy jest podwyższony podczas głodu i gwałtownie spada po posiłku. Pacjenci chorzy na MDD z ED charakteryzują się dużymi wahaniami spożycia energii – przyjmowanie posiłków jest nieregularne z napadami niekontrolowanego objadania się. Po drugie: wysoka podaż węglowodanów jest zjawiskiem powszechnym dla MDD – a to skutkuje obniżeniem poziomu urydyny. Trzecie wyjaśnienie opiera się na zmianach w surowicy poziomu hipoksantyny, ksantyny i urydyny, które może być odwrotnie proporcjonalny do ładunku energii adenylanowej. Spadek urydyny (i wzrost niektórych aminokwasów) może być spowodowany brakiem ruchu i obniżoną sprawnością fizyczną, wtórnym do zahamowania występującego u osób cierpiących na MDD.

Wnioski

Złożona etiologia zaburzenia z napadami objadania się wymusza interdyscyplinarne podejście do terapii. Uwzględniać ono powinno oddziaływania psychologiczne, farmakologiczne, w uzasadnionych przypadkach chirurgiczne. Ale nie tylko. Również istotna jest analiza spożycia poszczególnych składników odżywczych czy zmiana zachowań żywieniowych. Adekwatnie zbilansowana dieta może prowadzić do zredukowania objawów, może też posiadać również i znaczenie prewencyjne. Oczywiście z podkreśleniem, iż nawet najlepsza dieta nie jest w stanie zastąpić aktywnego leczenia pacjenta i wielostronnej profilaktyki.

Prezentowane artykuły oryginalne [21,30] są pierwszym doniesieniem dotyczącym zmian stężeń w osoczu aminokwasów i pochodnych nukleotydów u pacjentów z zaburzeniem przebiegającymi z napadami objadania się a także u osób z współwystępującymi zaburzeniami depresyjnymi. Ponadto przeprowadzono analizę nawyków żywieniowych osób z BED [18]. Ich wyniki podkreślają wartość analizy wzorca metabolicznego u pacjentów z chorobami psychicznymi, takimi jak zaburzenia nastroju i odżywienia.

Dietetyk współpracujący z pacjentem chorującym na BED powinien skupić się nie tylko na pracy z nieprawidłowymi zachowaniami żywieniowymi ale szczególnie nad odpowiednim bilansowaniem makro i mikroskładników - z uwzględnieniem odpowiedniej podaży aminokwasów egzogennych. W świetle moich badań prawidłowy bilans powinien dotyczyć przede wszystkim następujących aminokwasów: argininy, leucyny i izoleucyny a także całej grupy aminokwasów rozgałęzionych (*ang. branched-chain amino acids, BCAA*), co wiąże się z prawidłową podażą produktów takich jak: mięso, nasiona roślin strączkowych, owoce morza, orzechy, nasiona i pestki, kasze. Dowodem na to są zarówno wyniki badań biochemicznych, potwierdzających obniżone poziomy ww. aminokwasów w grupie chorych z BED, jak i nieco wcześniej przeprowadzona analiza nawyków żywieniowych tych pacjentów. Ewaluacja sposobu odżywiania wykazała, iż głównym źródłem białka w diecie u osób z BED jest mięso wieprzowe/wołowe i wędliny - z zaznaczeniem, iż ogólne średnie spożycie białka wyniosło poniżej 10% - to poniżej ogólnego zapotrzebowania. Chorzy w swojej diecie unikali pozostałych źródeł aminokwasów egzogennych jak ryby czy chudy nabiał. Jedzenie emocjonalnie i kompulsywne charakteryzuje się u chorych wyborem produktów wysoce przetworzonych, bogatych w węglowodany proste i nasycone kwasy tłuszczowe. To główna przyczyna niskiej podaży argininy, (izo)leucyny i grupy BCAA. W tworzeniu zaleceń istotne wydaje się skupienie na prawidłowym stosunku spożycia białek do pozostałych makroskładników w dobowej diecie. Ta zależność nie tylko pomoże dostarczyć odpowiednią

ilość niezbędnych aminokwasów, ale również mocno przyczyni się do podniesienia poziomu hormonów obniżających apetyt (GLP-1, peptydu YY i cholecystokininy) przy jednoczesnym zmniejszeniu poziomu greliny - hormonu głodu. Prawidłowe proporcje składników odżywczych zwiększy szanse leczenia pacjentów cierpiących na zaburzenie z napadami objadania.

Co do innych uzyskanych danych jeszcze należy poczekać na potwierdzenie na szerszym materiale. Dotyczy to przede wszystkim analizy osób z zaburzeniami depresyjnymi towarzyszącym zaburzeniom łaknienia. Wyniki wstępne co najwyżej z dużą ostrożnością sugerują zwrócenie uwagi na zawartość w diecie badanych - argininy i jej potencjalny wpływ pierwotny bądź wtórny na rozwój chorób psychicznych. Mała populacja może jednak zakłócać trafność wyników z powodu losowości.

Introduction

Obesity is a growing public health concern in developed countries [1]. Its causes are multidimensional. They include both biological, psychological, and environmental factors [2]. The search for new psychological, physiological, and biochemical mechanisms responsible for over-eating, which is the cause of over 90% of obesity cases, is ongoing. By discovering and getting to know them, not only would the theoretical knowledge be deepened, but based on it, you can potentially think about improving the still ineffective treatment [3].

Binge eating results not only from the universal access to attractive food, but also from individual circumstances of the individual. These include inappropriate eating habits and ineffective psychological regulatory mechanisms. Inadequate interactions between hormonal and metabolic factors and the central nervous system and its regulatory mechanisms are also important [2]. It is not known so far whether these disorders are secondary to the diet or whether they are primary changes.

It is worth noting that both amino acids and nucleotides, which are an integral part of the mechanisms of neuronal transmission, play an essential role not only in the direct regulation of the feeling of hunger and satiety, but also have an impact on the nutritional status, metabolic processes, and thus on the mental state. Incorrect regulation of the level of neurotransmitters is observed not only in people suffering from obesity, but also in eating disorders associated with overeating.

In recent years, binge eating disorder (BED) has received a lot of attention. Until 2013, the medical classifications distinguished only bulimia nervosa (BN), placing other problems related to the excessive supply of food in the category "eating disorders not otherwise specified" (EDNOS) [4]. BED became a separate unit only in the DSM-5 classification [5]. It is characterized by the occurrence of binge eating episodes, during which the person loses control of the eating process; after such episodes, there are no compensatory symptoms to get rid of the consumed food, as is the case with bulimia nervosa. It is estimated that BED affects <1.0 to 4.0% of the European population [6]. However, it is still a diagnostic challenge for clinicians due to the tendency to dissimulate or not perceive the problem by the sick person. This disease is associated not only with obesity, but also with other mental disorders such as anxiety and depressive disorders. The cognitive gap turns out to be research aimed at determining the full pool of amino acids and nucleotides in people diagnosed with BED syndrome. This will allow to broaden the scope of knowledge related to the biological

determinants of this disease. Also, it will potentially allow considering to introduce a laboratory test that makes the diagnosis more objective, which is deficient in psychiatry currently. This information may also be helpful in standardizing not only the education of people suffering from BED, but also dietary assessment in monitoring the treatment of this disease.

Aims of the study

Main goal

The main aim of the study was to verify the hypothesis about the differences in the amino acid pool and nucleotide levels in patients with BED compared to the control group of obese patients without BED symptoms and to assess the relationship between the concentration of individual amino acids and nucleotides with the clinical picture of binge eating disorder.

Specific aims:

1. Assessment of the mental state,
2. Assessment of the eating behavior and nutritional value of the BED diet in comparison to the control group.

Materials and Methods

Study population

The study included 37 adults (23 women and 14 men) - 20 obese people diagnosed with binge eating disorder (14 women and 6 men; mean age 42.3 ± 12.9) and a control group of 17 people with obesity without the coexistence of BED (9 women and 8 men, mean age 48.5 ± 9.8) with a body mass index (BMI) not statistically different from the study group. The project was approved by the Independent Bioethics Committee for Scientific Research (consent number: NKBBN / 353/2016).

Inclusion criteria for the study included:

- the age of over 18 and under 65,
- patients of the General, Endocrine and Transplant Surgery Clinic of the University Clinical Center,
- a diagnosis of BED based on the DSM-5 guidelines (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 edition),
- a written consent to participate in the research study,
- established obesity, BMI > 30.0 kg/m².

The exclusion criteria from the study were:

- age under 18 and over 65,
- lack of consent to participate in the study,
- the presence of psychotic and other types of eating disorders
- coexistence of untreated moderate and severe depressive episodes,
- the presence of coexisting addictions to psychoactive substances,
- mental retardation,
- epilepsy and heart disease treated with metal components such as: defibrillator, pacemaker, stents, metal sutures on the heart, electric implants.\

Amino acid and nucleotide analysis

Clinical material in the form of blood samples - plasma and serum was collected from all participants of the study. The analysis was performed at the Chair and Department of Biochemistry at the Medical University of Gdańsk. The material was collected before the bariatric surgery, as well as 1, 3, and 6 months after the surgery.

To determine the 20 standard amino acids as well as their derivatives, plasma was extracted with acetonitrile to get rid of the proteins, and the samples were then lyophilized and dissolved in water. Subsequently, the analysis was performed using liquid chromatography-mass spectrometry (LC / MS). The analysis was performed on a high-performance liquid chromatography (HPLC) system. Individual amino acids and derivatives were identified and confirmed by the similarity of molecular weights, fragmentation pattern, and chromatographic retention time.

To determine the serum nucleotide concentration, samples were immediately frozen in liquid nitrogen, then extracted with perchloric acid and centrifuged. The supernatant was collected and adjusted to pH 6.0-6.5. After incubation on ice, the samples were centrifuged

and the obtained supernatant was analyzed using HPLC high performance liquid chromatography. Individual nucleotides were identified and confirmed by comparison with the respective standards of these compounds.

Mental state assessment

As both people with BED and those with obesity without the coexistence of BED often coexist with depression and anxiety disorders, their severity was assessed using the following scales:

1. Initial screening for coexistence of mood and anxiety disorders using HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [7, 8].
2. Self-assessment of the intensity of depression symptoms using the Beck Depression Inventory (BDI) [9,10].
3. Quantification of the severity of depression using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) [11].

The analysis of eating habits and the nutritional value of a diet

1. The TFEQ-R18 (Three-Factor Eating Questionnaire) [12] was used to assess the eating behavior. The tool contains 18 points, forming three subscales: emotional eating, uncontrolled eating, and restrictive eating. The Polish version of the tool was used in the study [13].
2. The Food Frequency Questionnaire with 6 answers (FFQ-6) was used to collect information on the frequency of consumption of food groups representing the 8 main food groups. Based on the obtained data, the levels of the frequency of consumption of individual products were indicated [14].
3. The dietary nutritional value analysis was performed using the 3-day current recording method. The content of micro and macro components of the studied diets was calculated using the ANMARSOFT "ALIAN" dietary calculator using the database published by the Food and Nutrition Institute [15]. The consumption of each nutrient was compared to the standards applicable in the Polish population [16]. First of all, the level of Recommended Daily Allowance (RDA) was followed.
4. In addition, each patient underwent a body composition analysis using the bioimpedance method (Jawon Medical X-Contact 350, Korea). Based on the above-mentioned parameters, BMI was calculated by classifying the result in accordance with the World Health Organization (WHO) guidelines, i.e. BMI < 18,5 kg/m² –

underweight; BMI 18,5 – 24,9 kg/m² – the norm; BMI 25 – 29,9 kg/m² – overweight; ; BMI > 30 kg/m² – obesity.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica Statsoft Inc. Poland, version 13.3. Comparisons between the two groups were assessed using the Mann-Whitney, chi-square, or t-Student test for independent samples. A p value of <0.05 was considered a significant difference.

The results and discussion

The results were presented in 4 studies. Two of them (review article: Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H, Waśkow M. Potential influence of selected dietary components on the mental state. *Neuropsychiatria. Przegl. Klin.* 2017: vol. 9, no. 3, pp. 101-107. [17] and original work: Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H. Binge eating disorder: eating habits and the mental state of patients at the General, Endocrinological and Transplant Surgery Clinic of the University Clinical Center in Gdańsk. *Research and Development of Young Scientists in Poland: medical sciences and health sciences: part II. Young Scientists*, 2019 pp. 130-136. [18]) focused on the general assessment of the mental state and eating habits of obese patients diagnosed with BED - both according to the current knowledge [17] and specifically in the study group of patients [18]. Moreover, selected nutrients (e.g. some amino acids) are presented and their influence on the synthesis of neurotransmitters and the mental state is discussed. Both publications present the problem of the occurrence of improper eating habits in obese patients, resulting in deficiencies or inadequacies in the supply and assimilation of nutrients, which in turn becomes the primary or secondary consequence of the coexistence of mental disorders. At the same time, they were the basis for the design of original works.

The first study reviewed selected nutrients that potentially affect the turnover of neurotransmitters that affect mental state. Many substances, which are simple organic particles absorbed with food or their synthesis products (e.g. γ -aminobutyric acid, serotonin or glutamic acid), have a great influence on brain transmission and its dysfunctions. Disorders of their supply, absorption and distribution may constitute one of the etiological hypotheses of various psychiatric disorders, including various forms of eating disorders. [19, 20].

The second work, of a research nature, was aimed at a preliminary assessment of the eating habits and mental state of the studied patients with binge eating disorder. The daily diet of people with BED is characterized by a high amount of fat and carbohydrates consumed, with a high percentage of saturated fatty acids and sugars, and a low consumption of protein (less than 10% of total energy). The main sources of protein and amino acids in the diet of people with BED are mainly pork / beef (65%), cold cuts (90%) and cheese (60%). Pork / beef and cold cuts are high in isoleucine, leucine, valine, arginine and glutamic acid. The eating behavior questionnaire assessed the degree of behavior restricting the consumption of food among the subjects, eating under the influence of emotions and the occurrence of lack of control over eating. Based on the preliminary results, it can be concluded that the study group is characterized by a high percentage of people who eat under the influence of emotions (70%), and they also lack control over the consumed meal (80%). It is worth emphasizing that nutritional education of patients with BED is crucial in the treatment process. Qualitative changes in the products consumed during an attack are an important element in the therapy of this disorder. The patient's need for a large amount of food at the start of treatment is usually still very strong, as is the preference for high-calorie foods. However, the increase in the sense of control that results from the therapy creates a greater dietary choice. Dietary consultation seems to be significant, during which the patient receives specific instructions on rational nutrition principles, related primarily to regularity, specific calorific value as well as the appropriate composition and balance of meals consumed.

Another original work (Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smolenski RT, Jablonska P, Kaska L. Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2021; 40 (1) : 32-42.) [21] concerns the determination of the amino acid and nucleotide pool in patients with BED compared to obese patients without BED treated as a control group. To my knowledge, the total amino acid pool has been studied in eating disorders such as anorexia and bulimia [22], but has not yet been evaluated in binge eating disorder. Among amino acids, patients with BED were statistically significantly lower ($p < 0.05$) in the concentration of glutamic acid, leucine, isoleucine, and branched-chain amino acids (BCAA), while the concentration of citrulline was significantly higher. Significantly lower uridine levels were observed in the group of patients with BED, as well as the uridine-hypoxanthine-to-creatinine ratio compared to the control group. Among nicotinamide metabolites - the level of 1-methylnicotinamide was significantly lower.

The potential explanation for the decreased level of branched chain amino acids in BED should include many aspects. The mammalian target of rapamycin kinase (mTOR) signal pathway, activated by certain nutrients and hormones, has been shown to be important in signaling the body about changes in energy supply, thereby controlling appetite. Our results show lower plasma leucine and isoleucine levels in BED. The interpretation in terms of causality is very difficult and it is not possible to say unequivocally if it is the result or the cause of the disease. It should also be remembered that leucine and isoleucine are essential amino acids. In this case, the lower levels of leucine and isoleucine may be caused by nutritional errors - potentially contributing to a reduction in serotonin transmission [23].

Glutamatergic signaling is strongly correlated in compulsive and impulsive behavior. Some studies also indicate a low concentration of glutamic acid in patients with anorexia nervosa [24]. Our result suggests disruptions in glutamatergic transmission - again interpretations in terms of causality may vary.

Plasma citrulline levels have been found to be associated with several diseases such as rheumatoid arthritis [25], acute or chronic intestinal failure [26] but, to the best of our knowledge, not associated with eating disorders. Moreover, a positive influence of this amino acid on the production of aerobic energy has been suggested in humans [27]. However, all reports are a preliminary analysis that requires further research, therefore it is not possible to interpret the elevated levels of citrulline in BED in the current state of knowledge.

The presented results show that the level of uridine as well as the ratio of hypoxanthine to creatinine in patients with BED in the serum is lower compared to the control group. The decreased uridine levels can potentially be explained in two ways. Serum uridine levels are elevated during starvation and fall sharply after a meal. Patients with BED are characterized by large fluctuations in energy consumption - food intake is irregular with bouts of uncontrolled overeating. We do not observe these fluctuations in people with simple obesity. The second explanation may come from the high intake of carbohydrates - a carbohydrate diet causes a decrease in serum uridine levels.

In a study examining eating habits [18], the coexistence of depression and anxiety disorders was found. Thus, in the study group, the coexistence of other mental disorders was confirmed in people with eating disorders, which was also reported in earlier reports [28, 29]. Based on these data, it was decided to extend the scope of the first amino acid and nucleotide study to include patients with coexisting mood disorders, which resulted in the next, third original publication.

Publication (Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smoleński R, Jablonska P, Kaska L. The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2022 Jan 25: 1-9.– no publication date print) [30] is the result of research on the amino acid and nucleotide pool in obese patients (both with BED and simple obesity) diagnosed with coexisting major depressive disorder (MDD). The comparison group consisted of people with BED or simple obesity without coexisting MDD. According to our knowledge, this is the first research of this type. In the study, obese people with MDD showed statistically significantly lower levels of uridine and significantly higher levels of asparagine, glutamine, proline and arginine compared to the control group ($p < 0.05$).

Adequate diet seems to contribute to the maintenance of normal homeostasis and seems to be a promising strategy that could improve the treatment of both diseases. Previous studies show that dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, glutamatergic and γ -aminobutyric (GABAergic) changes are likely to be correlated with MDD [31–35]. In these studies, increased levels of glutamine in MDD were observed [36-40]. Although glutamine has no neurotransmitter activity, it is a major precursor to two neurotransmitters: excitatory glutamate [41,42] and inhibitory GABA [43]. Modification of glutamate related neurotransmission may play a role in the psychopathology of MDD.

Asparagine has a stimulating effect in the central nervous system. Increased levels of excitatory amino acids may lead to selective neuronal loss and contribute to the development of chronic neurological disorders [44]. In addition, asparagine is involved in the biosynthesis of purines and pyrimidines. Some studies report decreased plasma asparagine levels in patients with treatment-resistant depression [45]. In the study by Pinto et al. [38] higher plasma asparagine levels have been reported in patients with MDD, which is in line with our results. This phenomenon requires further research.

Arginine is a precursor of neurotransmitter molecules, each of which may play a different role in the pathogenesis of MDD [46]. As a precursor of nitric oxide (NO), it influences the levels of dopamine, GABA and glutamate in the prefrontal cortex of the brain [47, 48]. The decreased production of NO may be related to the decreased level of extracellular L-arginine and the low level of transmembrane transport capacity of this amino acid - induced by MDD [38].

Proline is a common food ingredient in the human diet. The increased food consumption that occurs in binge eating and obesity can lead to its higher levels in serum. It is

worth mentioning that elevated serum proline levels are also observed in obese adults without the coexistence of clinical eating disorders [49-50].

The study groups also showed a lower serum uridine level, similar to the previous original study [21]. The presented study showed that the serum uridine level is lower than in the control group. The decreased uridine levels can be explained in several ways. Serum uridine levels are elevated during starvation and fall sharply after a meal. Patients with MDD with ED are characterized by large fluctuations in energy consumption - food intake is irregular with bouts of uncontrolled binge eating. Second, high carbohydrate intake is common for MDD - and this results in a reduction in uridine levels. A third explanation is based on changes in serum levels of hypoxanthine, xanthine and uridine, which may be inversely proportional to the adenylate energy load. The decrease in uridine (and an increase in certain amino acids) may be due to lack of exercise and decreased exercise capacity, secondary to the inhibition seen in people with MDD.

Conclusions

The complex etiology of binge eating disorder requires an interdisciplinary approach to therapy. It should take into account psychological, pharmacological and, in justified cases, surgical effects. But not only. It is also important to analyze the consumption of individual nutrients or change in the eating behavior. An adequately balanced diet can lead to the reduction of symptoms, and can also have a preventive role. Of course, with the emphasis that even the best diet is not able to replace active patient treatment and comprehensive prophylaxis.

The presented original articles [21, 30] are the first report on changes in plasma concentrations of amino acids and nucleotide derivatives in patients with binge eating disorder and in patients with comorbid depressive disorders. Moreover, an analysis of the eating habits of people with BED was performed [18]. Their results underscore the value of analyzing the metabolic pattern in patients with mental illnesses such as mood and nutritional disorders.

A dietitian cooperating with a patient suffering from BED should focus not only on working with improper eating habits, but especially on the proper balancing of macro and micronutrients - taking into account the appropriate supply of exogenous amino acids. In the light of my research, the correct balance should primarily concern the following amino acids:

arginine, leucine and isoleucine, as well as the entire group of branched-chain amino acids (BCAA), which is associated with the correct supply of products such as: meat, plant seeds legumes, seafood, nuts, seeds, and groats. This is evidenced by both the results of biochemical tests confirming the reduced levels of the above-mentioned amino acids in the group of patients with BED, as well as a slightly earlier analysis of the eating habits of these patients. The evaluation of the diet showed that the main source of protein in the diet of people with BED is pork/ beef and cold cuts - with the overall average protein intake below 10% - this is below the overall requirement. The patients in their diets avoided other sources of exogenous amino acids, such as fish or lean dairy products. Emotional and compulsive eating is characterized by the choice of highly processed foods, rich in simple carbohydrates and saturated fatty acids. This is the main reason for the low supply of arginine, (iso)leucine and the BCAA group. In creating recommendations, it seems important to focus on the correct ratio of protein consumption to other macronutrients in the daily diet. This relationship will not only help to provide the right amount of essential amino acids, but will also strongly contribute to increasing the level of appetite-lowering hormones (GLP-1, YY peptide and cholecystokinin) while reducing the level of ghrelin - the hunger hormone. The correct proportions of nutrients will increase the chances of treating patients suffering from binge eating disorder.

As for other obtained data, it is still necessary to wait for the confirmation on broader material. This mainly concerns the analysis of people with depressive disorders accompanying eating disorders. The preliminary results, at best, with great caution suggest paying attention to the content of arginine in the diet of the respondents and its potential primary or secondary influence on the development of mental diseases. However, a small population may interfere with the accuracy of the results due to randomness.

Piśmiennictwo

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C. i wsp. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384(9945): 766–781
2. Krzyżanowska-Świniarska B, Zahorska-Markiewicz B, Ostrowska L, Bąk-Sosnowska M. Otyłość (prosta, pokarmowa). W: Milewicz A. red. *Endokrynologia kliniczna*. Wrocław: Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne; 2012. s. 345–364.
3. Spieker EA, Pyzocha N. Economic impact of obesity. *Prim. Care* 2016; 43(1): 83–95.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth Edition. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington: American Psychiatric Association; 2000.
5. American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
6. Keski-Rahkonen, Anna; Mustelin, Linda (November 2016). "Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors". *Current Opinion in Psychiatry*. 29 (6): 340–345.
7. Mielcarek P, Kozacka J. Funkcjonowanie emocjonalne chorych z objawami niepowodzenia chemioterapii zaawansowanego raka jajnika. *Psychoonkol.* 2006; 10,1: 9–14.
8. Tuinman MA, Fleer J, Sleijfer DT, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE. Quality of life of survivors of testicular germ cell cancer: a review of literature. *Support Care Cancer* 2004; 12: 476–486. Kunachowicz, H.; Przygoda, B.; Nadolna, I.; Iwanow, K. *Tabele Składu i Wartości Odżywczych Żywności*. PZWL. 2017.
9. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
10. Parnowski T., Jernajczyk W. Inwentarz Depresji Becka w ocenie osób zdrowych i chorych na choroby afektywne (ocena pilotażowa). *Psychiatr. Pol.* 1977; 11: 417–425.
11. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi:10.1136/jnnp.23.1.56
12. Karlsson J, Persson L-O, Sjöström L, Sullivan M. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women.

- Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Int. J. Obesity* 2000; 24(12): 1715–1720. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801442.
13. Brytek-Matera A, Rogoza R, Czepczor-Bernat K. The Three-Factor Eating Questionnaire R18: an analysis of the factor structure of the Polish version among normal weight and obese adults. *Arch. Psych. Psychother.* 2017; 3: 81–90.
 14. Wądołowska L., Walidacja kwestionariusza częstotliwości spożycia żywności – FFQ. Ocena powtarzalności. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2005, 38 (1), 27-33.
 15. Kunachowicz, H.; Przygoda, B.; Nadolna, I.; Iwanow, K. Tabele Składu i Wartości Odżywczych Żywności. PZWL. 2017.
 16. Jarosz, M. *Human. Normy żywienia 2020*. Instytut Żywności I Żywienia; Warszawa. 2020.
 17. Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H, Waśkow M. Potencjalny wpływ wybranych składników diety na stan psychiczny. *Neuropsychiatria. Przegl. Klin.* 2017: vol. 9, nr 3, s. 101-107.
 18. Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H. Zaburzenie z napadami objadania się: zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce: nauki medyczne i nauki o zdrowiu: część II. Młodzi Naukowcy*, 2019 s. 130-136.
 19. Czarnecki D, Ziółkowski M, Łangowska-Grodzka B et al. Dieta w leczeniu pacjentów z zaburzeniami zdrowia psychicznego. *Psychiatr Prakt Ogólnolek* 2007; 7(3): 137-140.
 20. Markowicz-Narękwicz AE. Związek między wydzielaniem neuroprzekaźników a powstawaniem chorób psychicznych – na szczegółowo omówionym przykładzie depresji. *Ann Acad Med Silesien* 2009-2011; 1427-1440: 55-59.
 21. Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smolenski RT, Jablonska P, Kaska L. Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2021;40(1):32-42. DOI: 10.1080/15257770.2020.1825733.
 22. Palova, S.; Charvat, J.; Masopust, J.; Klapkova, E.; Kvapil, M. Changes in the Plasma Amino Acid Profile in Anorexia Nervosa. *J. Int. Med. Res.* 2007, 35, 389–394. DOI: 10.1177/147323000703500314.
 23. Jakubke, H.; Sewald, N. Amino Acids. Peptides from a to Z. *A Concise Encyclopedia.* 2008. Germany: Wiley-VCH; p. 20.

24. Godlewska, B. R.; Pike, A.; Sharpley, A. L.; Ayton, A.; Park, R. J.; Cowen, P. J.; Emir, U. E. Brain Glutamate in Anorexia Nervosa: A Magnetic Resonance Spectroscopy Case Control Study at 7 Tesla. *Psychopharmacology*. (Berl). 2017, 234, 421–426. DOI: 10.1007/s00213-016-4477-5.
25. Shao, T-j.; He, Z-x.; Xie, Z-j.; Li, H-c.; Wang, M-j.; Wen, C-p. Characterization of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Using H NMR-Based Metabolomics of Human Fecal Extracts. *Metabolomics* 2016, 12, 70. DOI.org/ DOI: 10.1007/s11306-016-1000-2..
26. Fragkos, K. C.; Forbes, A. Citrulline as a Marker of Intestinal Function and Absorption in Clinical Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *United Eur. Gastroenterol J.* 2018, Mar6, 181–191. DOI: 10.1177/2050640617737632.
27. Bendahan, D.; Mattei, J. P.; Ghattas, B.; Confort-Gouny, S.; Le Guern, M. E.; Cozzone, P. J. Citrulline/Malate Promotes Aerobic Energy Production in Human Exercising Muscle. *Br. J. Sports Med.* 2002, 36, 282–289. s. DOI: 10.1136/bjism.36.4.282.
28. Herpertz-Dahlmann, B. Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2015, 24, 177–196. DOI: 10.1016/j.chc.2014.08.003. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids 7
29. Puccio, F.; Fuller-Tyszkiewicz, M.; Ong, D.; Krug, I. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Longitudinal Relationship between Eating Pathology and Depression. *Int. J. Eat. Disord.* 2016, 49, 439–454. DOI: 10.1002/eat.22506.
30. Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smoleński R, Jablonska P, Kaska L. The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2022;41(3):333-341. doi: 10.1080/15257770.2022.2028827. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35076345.
31. Charney, D. S.; Manji, H. K. Life Stress, Genes, and Depression: Multiple Pathways Lead to Increased Risk and New Opportunities for Intervention. *Science's STKE: Signal Transduction Knowledge Environment.* 2004. 6; 2004, (225). DOI: 10.1126/stke.2252004re5.
32. Hashimoto, K. Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Brain Res. Rev.* 2009, 61, 105–123. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.05.005.

33. Hasler, G. Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest to Clinicians? *World Psychiatry* 2010, 9, 155–161. DOI: 10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x.
34. Ogawa, S.; Kunugi, H. Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase: New Targets for Future Antidepressants. *Curr. Neuropharmacol.* 2015, 13 (6), 760–775. DOI: 10.2174/1570159x13666150612225212.
35. Pehrson, A. L.; Sanchez, C. Altered γ -Aminobutyric Acid Neurotransmission in Major Depressive Disorder: A Critical Review of the Supporting Evidence and the Influence of Serotonergic Antidepressants. *DDDT.* 2015, 19, 603–624. DOI: 10.2147/DDDT.S62912.
36. Mauri, M. C.; Ferrara, A.; Boscati, L.; Bravin, S.; Zamberlan, F.; Alecci, M.; Invernizzi, G. Plasma and Platelet Amino Acid Concentrations in Patients Affected by Major Depression and under Fluvoxamine Treatment. *Neuropsychobiology.* 1998, 37, 124–129. DOI: 10.1159/000026491.
37. Mitani, H.; Shirayama, Y.; Yamada, T.; Maeda, K.; Ashby, C. R.; Kawahara, R. Correlation between Plasma Levels of Glutamate, Alanine and Serine with Severity of Depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006, 30 (6), 1155–1158. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.03.036.
38. Pinto, V. L. M.; De Souza, P. F. C.; Brunini, T. M. C.; Oliveira, M. B.; Moss, M. B.; Siqueira, M. A. D. S.; Ferraz, M. R.; Mendes-Ribeiro, A. C. Low Plasma Levels of L-Arginine, Impaired Intraplatelet Nitric Oxide and Platelet Hyperaggregability: Implications for Cardiovascular Disease in Depressive Patients. *J. Affect. Disord.* 2012, 140 (2), 187–92. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.008.
39. Woo, H. I.; Chun, M. R.; Yang, J. S.; Lim, S. W.; Kim, M. J.; Kim, S. W.; Myung, W. J.; Kim, D. K.; Lee, S. Y. Plasma Amino Acid Profiling in Major Depressive Disorder Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *CNS Neurosci. Ther.* 2015, 21 (5), 417–424. DOI: 10.1111/cns.12372.
40. Xu, H. B.; Fang, L.; Hu, Z. C.; Chen, Y. C.; Chen, J. J.; Li, F. F.; Lu, J.; Mu, J.; Xie, P. Potential Clinical Utility of Plasma Amino Acid Profiling in the Detection of Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res.* 2012, 200, (2-3), 1054–1057. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.05.027.
41. Bradford, H. F.; Ward, H. K.; Sandberg, M. Kinetic Properties of Glutaminase from Cerebral Cortex. *Neurochem. Res.* 1984, 9 (6), 751–775. DOI: 10.1007/BF00965663.

42. Tapia, R.; Gonzalez, R. M. Glutamine and Glutamate as Precursors of the Releasable Pool of Gaba in Brain Cortex Slices. *Neurosci. Lett.* 1978. DOI: 10.1016/0304-3940(78)90029-0.
43. Hertz, L.; Gibbs, M. E.; O'Dowd, B. S.; Sedman, G. L.; Robinson, S. R.; Syková, E.; Hajek, I.; Heritz, E.; Liang, P.; Rong, H.; et al. Astrocyte-Neuron Interaction during One-Trial Aversive Learning in the Neonate Chick. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1996, 20 (3), 537–551. DOI: 10.1016/0149-7634(95)00020-8.
44. Meldrum, B. S. Drugs Acting on Amino Acid Neurotransmitters. *Adv. Neurol.* 1986, 43, 687–706.
45. Pu, J.; Liu, Y.; Zhang, H.; Tian, L.; Gui, S.; Yu, Y.; Chen, X.; Chen, Y.; Yang, L.; Ran, Y.; et al. An Integrated Meta-Analysis of Peripheral Blood Metabolites and Biological Functions in Major Depressive Disorder. *Mol. Psychiatry.* 2020; 26, 4265–4276. DOI: 10.1038/s41380-020-0645-4.
46. Heiberg, I. L.; Wegener, G.; Rosenberg, R. Reduction of CGMP and Nitric Oxide Has Antidepressant-like Effects in the Forced Swimming Test in Rats. *Behav. Brain Res.* 2002, 134 (1-2), 479–484. DOI: 10.1016/S0166-4328(02)00084-0.
47. Baker, G. B.; Hallak, J. E. C.; Dilullo, A. F.; Burbach, L.; Dursun, S. M. Amino Acids in Schizophrenia – Glycine, Serine and Arginine. In: *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders. Vol. I.* 2011, p. 253–262. DOI: 10.1007/978-94-007-0837-2_11.
48. Bernstein, H.-G.; Bogerts, B.; Keilhoff, G. The Many Faces of Nitric Oxide in Schizophrenia. A Review. *Schizophr. Res.* 2005, 78, 69–86. DOI: 10.1016/j.schres.2005.05.019.
49. Li, Q.; Gu, W.; Ma, X.; Liu, Y.; Jiang, L.; Feng, R.; Liu, L. Amino Acid and Biogenic Amine Profile Deviations in an Oral Glucose Tolerance Test: A Comparison between Healthy and Hyperlipidaemia Individuals Based on Targeted Metabolomics. *Nutrients.* 2016, 8 (6): 379. DOI: 10.3390/nu8060379.
50. Newgard, C. B.; An, J.; Bain, J. R.; Muehlbauer, M. J.; Stevens, R. D.; Lien, L. F.; Haqq, A. M.; Shah, S. H.; Arlotto, M.; Slentz, C. A. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature That Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metab.* 2009, 9 (4):311–26. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.002.

Załączniki

1. Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H, Waśkow M. Potencjalny wpływ wybranych składników diety na stan psychiczny. *Neuropsychiatria. Przegl. Klin.* 2017; vol. 9, nr 3, s. 101-107.
2. Peplińska-Miąskowska J, Wichowicz H. Zaburzenie z napadami objadania się: zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce: nauki medyczne i nauki o zdrowiu: część II. Młodzi Naukowcy*, 2019 s. 130-136.
3. Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smolenski RT, Jablonska P, Kaska L. Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2021;40(1):32-42. DOI: 10.1080/15257770.2020.1825733.
4. Peplinska-Miaskowska J, Wichowicz H, Smoleński R, Jablonska P, Kaska L. The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2022;41(3):333-341. doi: 10.1080/15257770.2022.2028827.

Potencjalny wpływ wybranych składników diety na stan psychiczny

Potential impact of selected diet ingredients on psychic condition

**Joanna Peplińska-Miąskowska¹, Hubert Wichowicz^{1,2},
Monika Waśkow²**

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Katedra Psychiatrii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Wiesław Jerzy Cudała

²Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Pomorska w Słupsku
Kierownik: dr hab. n. med. Przemysław Kowiański

STRESZCZENIE

Odpowiednia dieta przyczynia się do utrzymania w organizmie prawidłowej homeostazy. Nakierowane działania żywieniowe mogą wpływać na dobrostan nie tylko fizyczny, ale i psychiczny. Zaburzenia mózgowego przekąźnictwa (np. acetylocholina, kwas aminomasłowy, serotonina czy kwas glutaminowy) to jedna z ważniejszych hipotez dotyczących czynników etiologicznych zaburzeń psychicznych. Wiele neuroprzekąźników to wchłaniane z pożywieniem proste cząstki organiczne lub produkty ich przemiany. Jedną z konkluzji tego stwierdzenia jest to, że nieprawidłowości w stężeniach pewnych związków znajdujących się w pożywieniu potencjalnie mają określone działanie na zdrowie psychiczne. W poniższej pracy zostały przedstawione wybrane składniki odżywcze (aminokwasy, kwasy tłuszczowe omega-3, cholina, cynk, *Rhodiola rosea* i fruktoza) wraz z omówieniem ich wpływu na syntezę neurotransmiterów i stan psychiczny.

Słowa kluczowe: dieta, neurotransmitery, zdrowie psychiczne

NAJWAŻNIEJSZE

Odpowiednie zachowania żywieniowe mogą wspomóc terapię psychiatryczną i stanowić element profilaktyki zdrowia psychicznego.

HIGHLIGHTS

Proper nutritional behaviors can support psychiatric therapy and be a part of mental health prevention.



Joanna Peplińska-Miąskowska

Dietetyk, psychodietetyk, doktorant Wydziału Lekarskiego Kliniki Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Zaangażowana w wiele aspektów współczesnej dietetyki, a w szczególności w badania nad rolą dietoterapii w procesie leczenia zaburzeń odżywiania. Aktualnie prowadzi badania nad stężeniem aminokwasów w surowicy osób cierpiących na kliniczne postaci zaburzeń odżywiania. Jej pozazawodową pasją jest poznawanie różnych kultur i kuchni świata.

ABSTRACT

Diet provide energy and nutrient and special substances which are necessary to keep homeostasis. Targeted nutritional activities can affect on physically but also psychic wellbeing. Unbalanced neurotransmission (f.e. acetylcholine, aminobutyric acid, serotonin or glutamic acid) become one of important hypotheses regarding etiological factors of mental disorders. Many neurotransmitters are simple food-derived organic molecules or products of their transformation. Conclusion of this statement is that abnormalities in the concentrations of certain substances in the diet have a specific effect on mental health. The case presents selected nutrients (amino acids, omega-3 fatty acids, choline, zinc, *Rhodiola rosea* and fructose) and their effects on the synthesis of neurotransmitters and mental state.

Key words: diet, neurotransmitters, mental health

WSTĘP

Nie od dziś wiadomo, jak ważny wpływ na funkcjonowanie organizmu człowieka ma odpowiednie żywienie. Za zasadne uznaje się stosowanie dietoterapii w przypadku chorób dietozależnych, takich jak: celiakia, cukrzyca czy hipercholesterolemia. Warto się jednak zastanowić, czy odpowiednio nakierowane zachowania żywieniowe mogą wywrzeć również wpływ na zdrowie psychiczne. Okazuje się, że nieprawidłowości w stężeniach pewnych związków znajdujących się w pożywieniu mają określone działanie na stan psychiczny. Co więcej, zaburzenia mózgowego przekazywania substancji, będących wielokrotnie wchłanianymi z pożywieniem prostymi cząstkami organicznymi lub produktami ich syntezy (np. acetylocholina, kwas γ -aminomasłowy, serotonina czy kwas glutaminowy), stanowią jedną z ważniejszych hipotez etiologicznych wielu schorzeń psychiatrycznych [1, 2]. Wiedza na temat wpływu żywienia na funkcjonowanie neuronów, a tym samym na procesy psychiczne, pozwoli wspomóc całościową terapię osób z zaburzeniami psychicznymi lub stanie się istotnym elementem w ich profilaktyce.

Jak dotąd odkryto blisko 50 różnych neuroprzekaźników, m.in.: aminokwasy, monoaminy i cholinę. Wykazano, iż synteza wielu z nich jest uwarunkowana składnikami odżywczymi zawartymi w pożywieniu [3]. Jednak nie tylko ich tworzenie, ale i uwalnianie wiąże się ze zmianami występującymi w składzie osocza, związanymi m.in. z udziałem w diecie poszczególnych składników odżywczych [4]. W procesie mózgowej transmisji dużą rolę odgrywają ilość i rodzaj spożywanego pożywienia, które jest źródłem m.in. aminokwasów, kwasów tłuszczowych, witamin, składników mineralnych i cholin.

AMINOKWASY

Tryptofan jest aminokwasem egzogennym, co oznacza, że nie może być syntetyzowany w organizmie człowieka i musi być dostarczany z pożywieniem. Przemiany tryptofanu są m.in. źródłem serotoniny. Transport tryptofanu przez

barierę krew-mózg współzawodniczy z innymi aminokwasami znajdującymi się w produktach białkowych. Przy spożywaniu posiłków niskobiałkowych i wysokowęglowodanowych zwiększa się możliwość przejścia tryptofanu do centralnego systemu nerwowego, gdzie pod wpływem hydroksylazy tryptofanu następuje przemiana do 5-hydroksytryptofanu i następną przemianą do 5-hydroksytryptaminy, czyli serotoniny, częściowo metabolizowanej do melatoniny. Jako iż serotonina jest neuroprzekaźnikiem związanym z kontrolą nastroju, snu i apetytu, suplementację tryptofanem zaleca się osobom mającym problemy zdrowotne związane z tymi sferami [5]. Badania sugerują, iż 5-hydroksytryptofan i tryptofan jako prekursor serotoniny przeciwdziałają rozwojowi zaburzeń nastroju [6, 7]. Ponadto wykazano, iż po spożyciu pierwszego posiłku charakteryzującego się wysoką zawartością węglowodanów u szczurów wzrosły zarówno stężenie tryptofanu w mózgu, jak i synteza serotoniny. Jednak po zastosowaniu u zwierząt zbyt wysokiej podaży tryptofanu w diecie, która powodowała większy od fizjologicznego wzrost stężenia tryptofanu w osoczu i w mózgu, zaobserwowano wbrew oczekiwaniom niższe uwalnianie serotoniny w neuronach. Wytłumaczono to na zasadzie działania sprzężenia zwrotnego ujemnego, dążącego do utrzymania stężenia serotoniny w mózgu w zakresie fizjologicznym. Inne badania wskazały na znaczenie rodzaju spożywanego białka [3]. Najwyższy wzrost stężenia tryptofanu w osoczu u szczurów zaobserwowano po spożyciu przez nie α -laktoalbuminy, nie stwierdzono zmian po spożyciu glutenu pszennego, a największy spadek obserwowano po spożyciu zeiny [8, 9]. Alfa-laktoalbumina jest białkiem serwatkowym, które znajdziemy głównie w mleku krowim, kozim i owczym, zaś zeina to białko występujące wyłącznie w kukurydzy.

Dostęp tryptofanu do mózgu zależy jest nie tylko od jego stężenia w surowicy, ale także od sumarycznego stężenia konkurujących z nim o wychwyty aminokwasów: tyrozyny, fenyloalaniny i aminokwasów rozgałęzionych. Przeważająca ilość tych aminokwasów obniża transport tryptofanu do mózgu, spowalniając produkcję serotoniny [10]. Istnieją

dowody wskazujące na powiązania między zmniejszonym wydzielaniem serotoniny a wzrostem zachowań agresywnych. Dieta bogata w wyżej wymienione aminokwasy upośledza zdolność mózgu do produkcji serotoniny. Taka dieta u młodych mężczyzn powodowała wzrost zachowań agresywnych już po blisko kilku godzinach od spożytego posiłku [11]. Z kolei dietę bogatą w produkty zawierające aspartam (wzmacniacz smaku i zapachu, słodzik, kod E951) składający się w 50% z fenyloalaniny, a także kukurydzy (zeina!) bogatej w ten aminokwas można także łączyć ze wzmożoną agresją, z nadpobudliwością [12]. Aspartam jest wykorzystywany głównie do podnoszenia walorów smakowych produktów niskokalorycznych. Znajdziemy go w napojach dietetycznych, gumach do żucia, kawie rozpuszczalnej, niektórych lekach, drażetkach odświeżających oddech czy tabletkach musujących. Można go też znaleźć w wielu wędlinach i rybach (zarówno w folii, jak i konserwach). Substancji oznaczonych – dla przypomnienia – kodem E951 osoby z problemami psychicznymi, którym towarzyszy wysoki poziom agresji, powinny unikać.

Do aminokwasów rozgałęzionych (BCAA, *branched-chain amino acid*) zalicza się leucynę, izoleucynę i walinę. Stanowią one średnio 40% spożywanego dziennie białka. Odpowiednio wysokie stężenie aminokwasów rozgałęzionych we krwi jest czynnikiem powodującym ograniczony wychwyt tryptofanu, tyrozyny i fenyloalaniny do mózgu. Tę właściwość próbuje się wykorzystać w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych [13]. Za podstawę przyjęto fakt, iż zwiększona podaż aminokwasów rozgałęzionych zmniejsza dostęp tyrozyny do mózgu, a to z kolei powinno spowolnić syntezę katecholamin [14]. Powyższe przypuszczenia zostały uwierzytelnione przez badania pokazujące, że aminokwasy BCAA podawane chorym przez 7 dni w ilości 60 g/24 h powodowały znaczącą redukcję objawów manii [15]. Posiłki charakteryzujące się wysoką zawartością aminokwasów rozgałęzionych (powyżej 5 g/100 g produktu) to m.in.: pierś z kurczaka, wołowina, tuńczyk, łosoś czy tilapia.

Dopamina jest neuroprzekaznikiem odpowiedzialnym za wiele funkcji psychicznych: regulację uwagi i motywacji, ośrodka nagrody, ruchów, koordynację i napięcie mięśni, wydzielanie hormonów oraz procesy emocjonalne. Prekursorem dopaminy jest tyrozyna, powstająca z udziałem hydroksylazy fenyloalaninowej z innego aminokwasu – fenyloalaniny. Proces tworzenia fenyloalaniny jest uwarunkowany podażą aminokwasów pochodzących z diety [16]. Tyrozyna to aminokwas endogenny. Zmniejszenie jej stężenia w organizmie powoduje niedobór noradrenaliny i dopaminy, co z kolei może wywoływać depresję. Największe ilości tyrozyny znajdziemy w serach (głównie parmezan, brie, camembert), a także w nasionach soi i orzechach.

Zasadniczo źródła aminokwasów będących prekursorami neuroprzekazników można podzielić ze względu na pochodzenie: na roślinne i zwierzęce. Warto wspomnieć, iż produkty roślinne charakteryzują się obniżoną strawnością ze względu na występujące substancje antyodżywcze (kwas fitynowy, taniny, hemaglutyniny). Produkty pochodzenia zwierzęcego bogate w tryptofan, kwas glutaminowy, histydynę i fenyloalaninę to przede wszystkim: mięso z piersi kurczaka, wieprzowina, wołowina, wątroba wołowa i wieprzowa, cielęcina, ryby (w szczególności tuńczyk, dorsz, śledź, łosoś i makrela), sery twarogowe i podpuszczkowe (parmezan) oraz jaja. Natomiast produkty pochodzenia roślinnego z najwyższą zawartością wyżej wymienionych aminokwasów to: nasiona roślin strączkowych (głównie soja, soczewica, groch, fasola biała, bób), orzechy (migdały, orzechy arachidowe, orzechy włoskie i pistacje), ziarno słonecznika, nasiona lnu, pestki dyni, otręby i zarodki pszenne, czosnek, kasza gryczana i jaglana, suszone morele, a także niektóre produkty pszczele, np. pyłek kwiatowy [17]. Wszystkie te produkty zaleca się w profilaktyce zaburzeń psychicznych.

KWASY TŁUSZCZOWE OMEGA-3

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 są niezbędnymi substancjami wpływającymi na prawidłowy rozwój i pracę ośrodkowego układu nerwowego. Kwasy omega-3 to związki egzogenne, które muszą być dostarczane z pożywieniem. Do najważniejszych należą kwas dokozaheksaenowy (DHA) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA). Błony komórkowe neuronów, a także fotoreceptorów siatkówki zawierają znaczne ilości kwasu dokozaheksaenowego oraz arachidonowego, warunkujących sprawny przebieg kluczowych procesów rozwojowych, takich jak: dojrzewanie i migracja neuronów, tworzenie kolców dendrytycznych, synaptogeneza, procesy plastyczności neuronalnej czy redukcja połączeń synaptycznych [18]. Przypuszcza się, że deficyt kwasów omega-3 może stanowić biochemiczny marker depresji [19, 20]. Kwasy omega-3 mają także korzystny wpływ na funkcje poznawcze u osób cierpiących na różne formy zaburzeń kognitywnych [21]. Dane wskazują na możliwość zmniejszenia objawów depresji oraz zachowań agresywnych poprzez stosowanie kwasów omega-3 [8, 22]. Niektóre badania sugerują związek kwasów tłuszczowych z aktywnością układu serotonergicznego [23, 24]. W przeprowadzonych na ludziach i zwierzętach badaniach dowiedziono wpływu kwasów omega-3 na pracę wielu neurotransmiterów [25]. Badania ukazują związek między niskim stężeniem DHA a niskim stężeniem kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (główny metabolit serotoniny) w płynie mózgowo-rdzeniowym [26]. W Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu zbada-

no zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 (dobowa dawka: 2,2 g EPA, 700 mg DHA, 240 mg kwasu γ -linolenowego i 40 mg naturalnej witaminy E) w leczeniu pacjentów z ciężkim epizodem depresji lekoopornej. Czterotygodniowa obserwacja wykazała istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji [27].

Źródła kwasów omega-3, na które warto zwrócić szczególną uwagę, to przede wszystkim: olej lniany, siemię lniane, orzechy (w szczególności orzechy włoskie i migdały), olej rzepakowy niskoerukowy, ryby (łosoś, śledź, makrela, halibut, sardynki), owoce morza i pestki dyni.

CHOLINA

Synteza acetylocholino znajdującej się w neuronach cholinergicznych zależna jest – analogicznie do wielu neurotransmiterów – od dostępnej w diecie substancji: choliny. Acetylocholina oprócz działania efektorowego pobudza niektóre neurony oraz komórki rdzenia nadnerczy do wydzielania amin katecholowych: dopaminy, noradrenaliny i adrenaliny. Neuroprzekazniki te wpływają na pracę centralnego układu nerwowego, oddziałując na zwiększenie wydolności psychofizycznej, a także poprawiając pamięć i zdolność koncentracji. Zapotrzebowanie na cholinę wynosi ok. 550 mg/24 h dla mężczyzn i 425 mg/24 h dla kobiet [28]. Podczas intensywnego wysiłku fizycznego czy stresu wzrasta ono nawet dwukrotnie. Dowiedziono, iż niedobory choliny mogą powodować obniżenie sprawności intelektualnej czy nawet stany lękowe [29]. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano zwiększenie efektywności w wykonywaniu zadań poprzez wzbogacenie diety w cholinę [30]. Główne źródła choliny w pożywieniu możemy podzielić ze względu na pochodzenie: na roślinne i zwierzęce. W produktach pochodzenia zwierzęcego najwięcej choliny znajduje się w żółtku jaja kurzego, wątrobie wołowej i wieprzowej, łososiu, kurczaku i krewetkach. Spośród źródeł roślinnych przede wszystkim należy wymienić nasiona roślin strączkowych (fasola, soja), nasiona lnu, migdały, kalafior, suszone figi i morele, maliny i awokado [17].

CYNK

Cynk w organizmie człowieka jest niezbędny dla wielu procesów, np. syntezy DNA, stabilizacji błon komórkowych czy regulacji układu immunologicznego. Cynk znajdujący się w mózgu odgrywa bezpośrednią rolę modulatora transmisji synaptycznej (przekaznictwo glutaminergiczne). Wynika to z jego predyspozycji do sekwestracji kwasu glutaminowego w neuronach glutaminergicznych kory mózgowej i części układu limbicznego, które są odpowiedzialne za

odczuwanie emocji, przetwarzanie odczuć zmysłowych i rozwój uczenia się [31]. Niedobory tego pierwiastka związane są z licznymi objawami somatycznymi, neurologicznymi, a także psychopatologicznymi pokrywającymi się z objawami depresji [32]. W okresie niedoboru cynku dochodzi do destabilizacji błon komórkowych, co z kolei prowadzi do zaburzeń w funkcjonowaniu receptorów oraz transporterów błonowych. Dodatkowo niedobór wspomnianego pierwiastka wiąże się z upośledzeniem transportu witaminy B₁₂, a co za tym idzie – obniżeniem jej stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Cynk jest niezbędnym pierwiastkiem warunkującym poprawną aktywność β -hydroksylazy dopaminowej, która uczestniczy w syntezie noradrenaliny [33]. W badaniu Maesa i wsp. [34] potwierdzono znacząco niższe stężenie cynku w surowicy u 31 pacjentów depresyjnych (0,95 $\mu\text{g}/\text{dl}$) w porównaniu z 15-osobową grupą kontrolną (1,15 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Stężenie cynku u pacjentów z depresją lekooporną było istotnie statystycznie niższe zarówno od stężenia cynku u pozostałych pacjentów, jak i zdrowych ochotników i wynosiło 0,91 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Pięcioletniowe leczenie przeciwdepresyjne (trazodon w monoterapii lub w połączeniu z fluoksetyną lub pindololem) nie spowodowało jednak istotnych zmian stężenia cynku, niezależnie od stopnia odpowiedzi na leczenie [35]. Teoretycznie niedobory cynku związane z depresją mogą być spowodowane przez obniżony apetyt i spadek masy ciała. Hipotetycznie hipocynkemia może być również skutkiem uruchamiania w trakcie depresji mechanizmów zapalnych oraz reakcji ostrej fazy. Jak do tej pory u chorych na depresję wykazano dodatnią korelację obniżonego stężenia cynku ze spadkiem całkowitego stężenia protein, albuminy i transferyny oraz ujemną korelację ze wzrostem stężenia neopteryny, IL-6 i współczynnika CD4/CD8 [36]. Największe ilości cynku w pożywieniu znajdziemy w otrębach pszennych, nasionach roślin strączkowych (groch, fasola biała, soja), wołowinie, kaszy gryczanej i jaglanej, orzechach (migdały, orzechy arachidowe), jajach kurzych oraz ryżu pełnoziarnistym [17].

RHODIOLA ROSEA

Zbliżonym do diety sposobem poprawy wartości zdrowotnych pożywienia może być suplementacja naturalnymi substancjami roślinnymi. Warte rozpowszechnienia jest zastosowanie *Rhodiola rosea*. Jest to roślina dwuliścienna, nazywana także różnicem górskim, występująca w Ameryce Północnej, Azji, Europie, w tym w niektórych regionach Polski. Jej kłącze i korzeń mają właściwości lecznicze. To z nich pozyskuje się bogaty w substancje czynne ekstrakt. Ekstrakt rośliny dostępny jest m.in. w formie kapsułek (skład jednej tabletki to zazwyczaj 100 mg różnica i 5 mg cynku) lub proszku. *Rhodiola* zawiera substancje czynne, m.in.: flawonoidy, glikozydy, salidrozyd, rozarin, rozawin,

rozin, flawonoidy, fenolokwasy – kwas galusowy i chlorogenowy o działaniu przeciwutleniającym, kwasy organiczne (bursztynowy, cytrynowy, jabłkowy, szczawiowy), a także garbniki i antrachinony [37]. Roślinie tej w badaniach przedklinicznych przypisuje się możliwe działanie przeciwdepresyjne na drodze: inhibicji monoaminoooksydazy A, modulacji transmisji monoamin, a także w normalizacji transmisji serotoninergicznej [38]. W badaniu na grupie pacjentów z łagodną i umiarkowaną depresją użyto 2 dawek wyciągu z *Rhodioli rosea*: 340 mg oraz 680 mg. Zauważono znaczne działanie przeciwdepresyjne, nasenne, poprawę koncentracji, a także zwiększenie wydolności fizycznej i psychicznej [39]. W celu potwierdzenia przeciwdepresyjnego działania ekstraktów z *Rhodiola rosea* konieczne jest jednak przeprowadzenie dalszych badań.

DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA

Wiedza o korzystnym wpływie diety śródziemnomorskiej na układ krążenia jest powszechnie znana. Opublikowano randomizowane badanie kliniczne, które miało na celu zbadanie wpływu diety na leczenie depresji (badanie SMILES, *Supporting Modification of Lifestyle in Lower Emotional States*). Przez 12 tygodni badano 67 osób ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ciężkim epizodem depresji, które podzielono na 2 grupy: grupę współleczoną dietą i grupę kontrolną. Pacjenci z grupy badanej oprócz standardowego leczenia byli zachęceni do poszerzenia swojej diety o następujące produkty: zboża pełnoziarniste, surowe owoce i warzywa, orzechy, chude mięso, drób, owoce morza, a także ograniczenia spożycia węglowodanów prostych, skrobi rafinowanej oraz przetworzonej żywności. Samopoczucie zdecydowanie bardziej poprawiło się w grupie pacjentów eksperymentalnych niż u chorych z grupy kontrolnej (32% vs 8%). Autorzy nadmieniają, iż dotychczasowa dieta uczestników badania była bardzo źle zbilansowana pod względem podstawowych składników odżywczych, a także zawierała liczne substancje antyodżywcze [40]. Potencjalnie wskazuje to, iż dieta śródziemnomorska nie tylko oddziałuje na zmniejszenie ryzyka chorób serca czy nowotworów, ale również potencjalnie wpływa na zdrowie psychiczne.

FRUKTOZA – POTENCJALNY WRÓG W DEPRESJI

Fruktoza reaguje z tryptofanem, aminokwasem, który – jak wspomniano – jest prekursorem serotoniny. Cukier ten destrukcyjnie wpływa na tryptofan poprzez tworzenie nieabsorbowanych kompleksów, a tym samym obniża pozostałą do wchłonięcia zawartość aminokwasu. W surowicy osób z zaburzeniami wchłaniania fruktozy stężenie

tryptofanu jest niższe [41]. Dochodzi również do niedoboru cynku, kolejnego – omówionego w artykule – ważnego dla psychiki składnika diety. Dzieje się tak, bowiem związany z zaburzeniami wchłaniania fruktozy przerost bakterii w jelicie grubym skutkuje przewlekłym pobudzeniem układu odpornościowego, a ten z kolei szybciej wyczerpuje zasoby cynku [42]. U osób z zaburzeniami wchłaniania fruktozy interwencja dietetyczna polegająca na zmniejszeniu jej spożycia zredukowała wyniki objawów depresji ocenianych w skali Becka o ponad 65% [43]. Z drugiej strony jednak należy przestrzegać przed zbyt daleko idącymi konkluzjami. Nie istnieją dowody na to, że fruktoza jako składnik diety przyczynia się do wystąpienia depresji *per se*. Dość niejasna jest także jej rola w powstawaniu otyłości. Temat ten wymaga zatem dalszych badań.

ŻYWNOSĆ PROZDROWOTNA – ZESTAWIENIE

Podsumowując, żywność o działaniu zarówno profilaktycznym, jak i leczniczym w aspekcie zaburzeń psychicznych to przede wszystkim:

- Ryby i owoce morza bogate w kwasy omega-3 i witaminy z grupy B, takie jak: łosoś, makrela, halibut, krewetki, tuńczyk, sardynki, śledź, sola czy tilapia.
- Orzechy, nasiona, pestki – źródło nienasyconych kwasów tłuszczowych, tyrozyny, choline i cynku. Poszczególne gatunki zawierają różne wartości odżywcze, natomiast każdy z nich oddziałuje korzystnie na funkcjonowanie mózgu. Dietetycy szczególnie polecają orzechy włoskie, migdały, pestki dyni, siemię lniane i ziarno słonecznika.
- Nasiona roślin strączkowych, obfite w cholinę, cynk, tryptofan i witaminy z grupy B, głównie: soja, soczewica, groch, fasola biała, a także bób.
- Miód – szczególnie polecane: spadziowy, wielokwiatowy i rzepakowy ze względu na wysoką zawartość choline.
- Kasza i ryż – źródła tryptofanu i cynku. Szczególnymi wartościami odżywczymi wyróżniają się kasze jaglana i gryczana oraz ryż pełnoziarnisty.
- Jaja kurze – kopalnia witamin i minerałów; zawierają nie tylko te substancje, również są szczególnie bogate w cholinę.

Należy nadmienić, iż podstawą diety sprzyjającej zdrowiu psychicznemu są również: ograniczenie nasyconych kwasów tłuszczowych i fruktozy, niska zawartość cholesterolu oraz eliminacja produktów przetworzonych, bogatych w konserwanty, barwniki, aromaty czy substancje słodzące (aspartam).

PODSUMOWANIE

Przedstawione powyżej dane z pewnością są fragmentaryczne i dalekie od wyczerpania tematu. Jednakże w tym gąszczu informacji, czasami niespójnych, pewne jest, iż odpowiednie odżywienie stanowi podstawę utrzymania organizmu w dobrej kondycji, a także może zapobiegać występowaniu zaburzeń psychicznych. Adekwatnie zbilansowana dieta może prowadzić do zmniejszenia objawów niektórych chorób psychicznych, m.in. depresji. Należy unikać niektórych substancji, takich jak aspartam czy być może fruktoza. Temat ten wymaga jednak dalszych badań. Oczywiście nawet najlepsza dieta nie jest w stanie zastąpić leczenia pacjenta.

PISMIENICTWO

1. Czarnecki D, Ziółkowski M, Łangowska-Grodzka B et al. Dieta w leczeniu pacjentów z zaburzeniami zdrowia psychicznego. *Psychiatr Prakt Ogólnolek* 2007; 7(3): 137-140.
2. Markowicz-Narękiwicz AE. Związek między wydzielaniem neuroprzekazników a powstawaniem chorób psychicznych – na szczegółowo omówionym przykładzie depresji. *Ann Acad Med Silesien* 2009-2011; 1427-1440: 55-59.
3. Inam Q, Ikram H, Shireen E, Haleem DJ. Effects of sugar rich diet on brain serotonin, hyperphagia and anxiety in animal model of both genders. *Pak J Pharm Sci* 2016; 29: 757-763.
4. Bellisle F, Blundell JE, Dye L et al. Functional food science and behavior, and psychological functions. *Br J Nutr* 1998; 80 (supl 1): 173-193.
5. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatry* 2001; 178(5): 399-405.
6. Muszyńska B, Łojewski M, Rojowski J et al. Surowce naturalne mające znaczenie w profilaktyce i wspomagające leczenie depresji. *Psychiatr Pol* 2015; 49(3): 435-453.
7. Stępień A, Walecka-Kapica E, Błońska A, Klupińska G. Rola tryptofanu i serotoniny w patogenezie i leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego. *Fol Med Lodz* 2014; 41/2: 139-154.
8. Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Meal ingestion, amino acids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rates. *Physiol Behav* 2009; 98: 156-162.
9. Fernstrom JD, Langham K, Marcellino L et al. The ingestion of different dietary proteins by humans induces large changes in the plasma tryptophan ratio, a predictor of brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. *Clin Nutr* 2013; 32: 1073-1076.
10. Guroff G, Udenfriend S. Studies on aromatic amino acid uptake by rat brain in vivo. *J Biol Chem* 1962; 237: 803-806.
11. Moeller FG, Dougherty DM, Swann AC et al. Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males. *Psychopharmacology* 1996; 126: 97-103.
12. Lytle LD, Messing RB, Fisher L, Phebus L. Effects of long-term corn consumption on brain serotonin and the response to electric shock. *Science* 1975; 190: 692-694.
13. Drywień ME, Dźwigala J, Staszewska-Skurczyńska M. Znaczenie aminokwasów rozgałęzionych w żywieniu człowieka oraz profilaktyce i przebiegu niektórych chorób. *Med Og Nauk Zdr* 2013; 19(3): 379-384.
14. Montgomery AJ, McTavish SF, Cowen PJ, Grasby PM. Reduction of brain dopamine concentration with dietary tyrosine plus phenylalanine depletion: an [11c] raclopride PET study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1887-1889.
15. Gijsman HJ, Scarna A, Harmer CJ et al. A dose-finding study on the effects of branch chain amino acids on surrogate markers of brain dopamine function. *Psychopharmacology* 2002; 160: 192-197.
16. Fernstrom JD. Dietary amino acids and brain function. *J Am Diet Assoc* 1994; 94(1): 71-72.
17. Kunachowicz H, Nadolna I, Iwanow K, Przygoda B. Wartość odżywcza produktów spożywczych i typowych potraw. Wyd. VI uaktualnione i rozszerzone. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
18. Mourek J, Langmeier M, Pokorny J. Significance of the plasma membrane for the nerve cell function, development and plasticity. *Neuro Endocrinol Lett* 2009; 30(6): 694-699.
19. Krawczyk K, Rybakowski J. Korzystne efekty dodania kwasów tłuszczowych omega-3 do leczenia przeciwdepresyjnego w depresji lekoopornej – badanie wstępne. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2008; 3: 149-153.
20. Rybakowski J, Krawczyk K. Zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2007; 2: 101-107.
21. Mazereeuw G, Lanctôt K, Chau S, Swardfager W. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012; 33(7): 1482.e17-29. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014. Epub 2012.
22. Logan A. Omega-3 fatty acids and major depression: A primer for the mental health professional. *Lipids Health Dis* 2004; 3: 25.
23. Maes M, Smith R, Christophe A et al. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord* 1996; 38: 35-46.
24. Hibbeln JR, Salem N Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
25. Kodas E, Galineau L, Bodard S et al. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem* 2004; 89: 695-702.
26. Hibbeln JR, Umhau JC, George DT, Salem N Jr. Do plasma polyunsaturates predict hostility and depression? *World Rev Nutr Diet* 1997; 82: 175-186.

27. Krawczyk K, Rybakowski J. Korzystne efekty dodania kwasów tłuszczowych omega-3 do leczenia przeciwdepresyjnego w depresji lekoopornej – badanie wstępne. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2008; 24: 149-153.
 28. Jarosz M (ed). *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012.
 29. Ueland PM. Choline and betaine in health and disease. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 3-15.
 30. Bellisle F, Blundell JE, Dye L et al. Functional food science and behavior, and psychological functions. *Br J Nutr* 1998; 80 Suppl 1: 173-193.
 31. Gapys B, Raszeja-Specht A, Bielarczyk H. Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu. *Diagn Lab* 2014; 50: 45-52.
 32. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130: 1344-1349.
 33. McLoughlin IJ, Hodge JS. Zinc in depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 451-453.
 34. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H et al. Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 269-274.
 35. Siwek M, Wróbel A, Dudek D et al. Udział cynku w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Pol* 2005; 5: 899-909.
 36. Służewska A, Rybakowski J, Sobieska M. Aktywacja układu immunologicznego w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1996; 30(5): 771-782.
 37. Nakamura S, Li X, Matsuda H, Ninomiya K. Bioactive constituents from Chinese natural medicines. XXVI. Chemical structures and hepatoprotective effects of constituents from roots of *Rhodiola sachalinensis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2007; 55: 1505-1511.
 38. Szafranski T. Leki ziołowe w leczeniu depresji – aktualny stan wiedzy. *Psychiatr Pol* 2014; 48(1): 59-73.
 39. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E et al. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry* 2007; 61: 343-348.
 40. Jacka FN, O'Neil A, Opie R et al. A randomized controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' Trial). *BMC Med* 2017. DOI: 10.1186/s12916-017-0791-y.
 41. Ledochowski M, Widner B, Murr C et al. Fructose malabsorption is associated with decreased plasma tryptophan. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(4): 367-371.
 42. Ledochowski M, Widner B, Murr C, Fuchs D. Decreased serum zinc in fructose malabsorbers. *Clin Chem* 2001; 47(4): 745-747.
 43. Ledochowski M, Widner B, Bair H et al. Fructose- and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(10): 1048-1052.
- Adres do korespondencji:**
Joanna Peplińska-Miąskowska
Klinika Psychiatrii Dorosłych,
Gdański Uniwersytet Medyczny
80-211 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel.: (58) 349-26-50
e-mail: joanna_m@gumed.edu.pl

19. Zaburzenie z napadami objadania się - zwyczaje żywieniowe a stan psychiczny pacjentów Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku
Binge Eating Disorder - eating habits and psychological status of patients at the Department of General, Endocrinological and Transplant Surgery at the University Clinical Center in Gdańsk

Joanna Peplińska-Miąskowska, Hubert Wichowicz

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Joanna Peplińska-Miąskowska: joanna.peplinska-miaskowska @gumed.edu.pl

Streszczenie

Pomimo tego, że w ostatnich latach zespół napadowego objadania się (Binge Eating Disorder, BED) zyskał sporo uwagi w środowisku medycznym, wciąż stanowi wyzwanie dla klinicystów. Dopiero w najnowszej klasyfikacji DSM-5 BED stał się wyodrębnioną jednostką. Charakteryzuje się występowaniem epizodów napadowego objadania się, podczas których osoba traci kontrolę nad wielkością przyjmowanych pokarmów, bez zachowań mających skompensować przejadanie się. Choroba ta jest szczególnie związana z występowaniem otyłości. Osoby cierpiące na BED bardzo często znajdują się w grupie osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznych. Łuką poznawczą jest obserwacja zachowań żywieniowych i stanu psychicznego osób otyłych, zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej ze zdiagnozowanym BED. Wyniki obserwacji pozwolą poszerzyć zakres wiedzy związany z psychologicznymi uwarunkowaniami BED, a także zwyczaje żywieniowe pacjentów.

W artykule omówiony został stan psychiczny i nawyki żywieniowe pacjentów otyłych ze zdiagnozowaną zespołem BED (zaburzenie z napadami objadania się) Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku, którzy zostali zakwalifikowani do operacji bariatrycznej.

1. Wstęp

Zaburzenia odżywiania są określane jako zaburzenia nawyków żywieniowych lub postępowania kontrolującego masę ciała. Ze względu na zmniejszone lub nadmierne spożywanie pokarmu mogą one powodować znaczące osłabienie zdrowia somatycznego i psychicznego. Zaburzenia odżywiania związane ze spożywaniem nadmiernej ilości pokarmu rozwijają się niezależnie od wyjściowej masy ciała. Często współwystępują jednak z nadwagą lub otyłością, towarzysząc jej jako odrębny problem lub w bezpośredni sposób prowadząc do jej powstania. W aktualnej, piątej edycji klasyfikacji chorób i zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wymienia się trzy podstawowe jednostki zaburzeń tego rodzaju jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*, AN), żarłoczność psychiczna (*bulimia nervosa*, BN) oraz zaburzenia z napadami objadania się (*binge eating disorder*, BED) (American Psychiatric Association 2013). Zespół napadowego objadania charakteryzuje się nawracającym (≥ 1 na tydzień w ciągu 3 miesięcy), krótkich (≤ 2 godziny), psychologicznie niepokojących epizodów objadania się, podczas których pacjenci odczuwają brak kontroli nad przyjmowanym pożywieniem i spożywają większe ilości jedzenia niż większość ludzi w podobnych okolicznościach a jednocześnie nie występują, tak jak w bulimii, zachowania kompensacyjne, takie jak wymioty, przeczyszczanie się, głodzenie lub nadmierne ćwiczenia fizyczne. Zachowania takie mogą pojawiać się sporadycznie, bez regularności typowej dla bulimii. Pełne kryteria diagnostyczne zostały przedstawione Tab.1. Rozpowszechnienie szacuje się na poziomie 0,7 do 2,3 - 4,0% populacji. Kobiety chorują 1,5 razy częściej niż mężczyźni (Kimberly i in. 2016). Etiologia i patogeneza zespołu napadowego objadania się ciągle jest mało znana. Pojawiają się badania wskazujące na rodzinne występowanie tego zaburzenia i rolę czynników genetycznych (Jarras 2008).

Na przyczyny BED hipotetycznie składają się przede wszystkim czynniki biologiczne, psychologiczne i socjokulturowe. Podłoże biologiczne – związane z czynnikami genetycznymi, uszkodzeniem układu ośrodkowej regulacji apetytu – głównie ośrodka sytości, czy zaburzenia mózgowego przekazywania (np. acetylocholina, kwas aminomasłowy, serotonina czy kwas glutaminowy).

W przyczynach psychologicznych można wyodrębnić 2 grupy:

- związane z czynnikami pośrednimi (wpływają na rozwój BED); zalicza się tutaj m.in.: otyłość wczesnodziecięcą, występujące u innych członków rodziny objadanie się lub BED, dysharmonia w rodzinie, nadmierne oczekiwania rodzicielskie, wczesną separację od rodziców, zaburzenia nastroju u rodziców oraz nadużywanie przez nich substancji psychoaktywnych (APA 2013), a także niezadowolenie z własnego ciała, depresję i zaburzenia lękowe (Flaskerud JH. 2010),
- związane z czynnikami bezpośrednimi (stymulują napady jedzenia) – m.in. nieregularne jedzenie, które zaburza wrażliwość na głód i sytość oraz utrudnia dopasowanie ilości spożywanego jedzenia do przewidywanego czasu kolejnego posiłku (Ketata i in. 2009), oraz zły nastrój, ospałość, niskie poczucie kontroli nad jedzeniem, ochota na słodkie (Gormally i in. 1982).

Na socjokulturowe podłoże zaburzenia ma wpływ współczesny wzorzec atrakcyjności związany z młodym i szczupłym ciałem, co skutkuje generalnym dążeniem do szczupłości poprzez radykalne głodzenie się, nieumiejętne stosowanie diet odchudzających prowadzące do wtórnego przyrostu masy ciała co w konsekwencji wpływa destrukcyjnie na samopoczucie psychiczne i ogólne funkcjonowanie jednostki.

Tab. 1. Kryteria rozpoznania i stopnie ciężkości BED według DSM-5 (APA 2013).

| |
|---|
| <p>A. Nawracające epizody objadania się, które charakteryzuje:</p> <ul style="list-style-type: none">• Jedzenie przez pewien czas (np. w ciągu dwóch godzin) dużych ilości pokarmów, więcej niż to się zdarza większości osób w podobnym przedziale czasu i podobnych okolicznościach• Poczucie braku kontroli nad jedzeniem podczas epizodu <p>B. Epizody jedzenia są skojarzone z co najmniej trzema z poniższych cech:</p> <ul style="list-style-type: none">• jedzeniem szybciej niż w przypadku większości ludzi• jedzeniem aż do uczucia dyskomfortu• jedzeniem większych ilości pokarmów niż to wynika z głodu• jedzeniem samotnie ze względu na przeżywanie zakłopotania z powodu ilości przyjmowanych pokarmów• przeżywaniem po epizodzie niezadowolenia z siebie, obniżonego nastroju, poczucia winy <p>C. Objadanie się powoduje wyraźne cierpienie</p> <p>D. Epizody objadania występują średnio co najmniej raz w tygodniu przez trzy miesiące</p> <p>E. Epizody nie łączą się z regularnie występującymi niewłaściwymi zachowaniami kompensacyjnymi i nie występują w przebiegu bulimii lub jadłowstrętu psychicznego.</p> <p>W zależności od częstości epizodów objadania się wyróżnia się cztery stopnie ciężkości zaburzenia.</p> <ul style="list-style-type: none">• łagodny (średnio 1–3 epizodów w tygodniu)• umiarkowany (średnio 4–7 epizodów w tygodniu)• ciężki (średnio 8–13 epizodów w tygodniu)• bardzo ciężki (średnio co najmniej 14 epizodów w tygodniu) |
|---|

W ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na współwystępowanie depresji i zaburzeń lękowych z otyłością patologiczną towarzyszącą zaburzeniu z napadami objadania się. Odpowiednia dieta przyczynia się do utrzymania w organizmie prawidłowej homeostazy a nakierowane działania żywieniowe mogą wpływać na dobrostan nie tylko fizyczny, ale i psychiczny. Odpowiednio wysokie stężenie aminokwasów rozgałęzionych we krwi jest czynnikiem powodującym ograniczony wychwyt tryptofanu, tyrozyny i fenyloalaniny do mózgu. Właściwość ta jest wykorzystywana w leczeniu schorzeń psychicznych i neurologicznych. Aminokwasy

rozgałęzione pełnią funkcję regulacyjną w zakresie oddziaływania na sekrecję hormonów i katecholamin (substancji związanych m.in. ze stresem), przy powstawaniu neurotransmiterów oraz pobudzaniu syntezy białek. Mogą zatem stanowić źródło energii, ale też wpływać na zdrowie psychiczne jednostki. W niniejszej pracy postanowiono zbadać stan psychiczny i nawyki żywieniowe – ze szczególną analizą aminokwasów w codziennej diecie pacjentów obarczonych otyłością patologiczną ze zdiagnozowaną jednostką BED, ponieważ szacunki dotyczące rozpowszechnienia BED u kandydatów do operacji bariatrycznej wynoszą w zależności od założonych kryteriów od 5% do 50%.

2. Cel pracy

Celem pracy była wstępna ocena nawyków żywieniowych i stanu psychicznego pacjentów z zaburzeniem napadowego objadania się.

3. Materiał i Metody

Do badania zgłosiło się 156 osób. Wszystkie kryteria spełniło ostatecznie 32 osoby: 20 osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej ze zdiagnozowanym zespołem kompulsywnego jedzenia w tym 14 kobiet (mediana 41 lat) i 6 mężczyzn (mediana 47 lat) i grupa kontrolna składająca się z 12 osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej bez objawów BED w tym 9 kobiet (mediana 47 lat) i 3 mężczyzn (mediana 53 lata).

Do metod diagnozujących badaną jednostkę zaburzeń użyto kryteria kwalifikacyjne (DSM-5) zespołu z napadami objadania się. Do oceny stanu psychicznego zastosowano:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Do analizy nawyków żywieniowych jak i oceny składu makro i mikroskładników diety wykorzystano:

- Formularz TFEQ (zachowania żywieniowe)
- Wywiad żywieniowy + Formularz częstotliwości spożycia
- Program ALIANT (ocena składu diety)

Kryterium wykluczenia grupy badanej:

- Zaburzenia psychiatryczne
- Depresja o umiarkowanym i ciężkim charakterze
- Uzależnienie od środków psychoaktywnych
- Niedorozwój umysłowy

Wyżej wymienione działania zostały przeprowadzone w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Transplantacyjnej na terenie Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego, a także w Katedrze Psychiatrii - Klinika Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Przed wyrażeniem pisemnej zgody na udział w badaniu, każdy z uczestników został poinformowany o celu badania i ewentualnych zagrożeniach. Badania zostały przyjęte i zatwierdzone przez Niezależną Komisję Bioetyczną do Spraw badań naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, numer zgody: NKBBN/353/2016 .

4. Wyniki

Na wstępie badania zapoznano uczestników z tematyką zaburzenia odżywiania i przeprowadzono ankiety wraz z wywiadem. Wśród 20 osób, u których zdiagnozowano BED, ponad połowa (55%, N=11) ma ciężki stopień nasilenia.

Ocena depresji i lęku u chorych wstępnie przeprowadzono według skali HADS. Wyniki tej przesiewowej skali u pacjentów ze znamionami BED - 30 % badanych chorych sugerują zaburzenia lękowe a u 45% depresyjne. Natomiast w grupie osób bez znamion BED nie stwierdzono objawów depresji u 75%, ani lęku - 58,3%.

Codzienna dieta osób z zespołem napadowego objadania cechuje się przede wszystkim wysoką ilością spożywanego tłuszczu i węglowodanów z wyróżnieniem nasyconych kwasów tłuszczowych i cukrów, a niskim spożyciem białka (poniżej 10% energii ogółem).

Tab. 2. Wyniki stopnia ciężkości zaburzenia BED wśród badanej grupy.

| | | Liczba chorych | Odsetek chorych N=20 (100 %) |
|------------------------------|---|-----------------------|-------------------------------------|
| Binge Eating Disorder | Łagodny (średnio 1–3 epizodów w tygodniu) | 2 | 10 |
| | Umiarkowany (średnio 4–7 epizodów w tygodniu) | 5 | 25 |
| | Ciężki (średnio 8–13 epizodów w tygodniu) | 11 | 55 |
| | Bardzo ciężki (średnio co najmniej 14 epizodów w tygodniu) | 2 | 10 |
| Ogółem | | 20 | 100 |

Tab. 3. Wstępna ocena depresji i lęku u chorych według skali HADS wśród badanej grupy.

| Lęk | | Liczba Chorych z BED | Odsetek chorych z BED N=20 (100 %) | Liczba Chorych bez BED | Odsetek chorych Bez BED N=20 (100 %) | |
|-----------------|----------------------|-----------------------------|---|-------------------------------|---|------|
| | | Norma 0-7 pkt | 6 | 30 | 9 | 75,0 |
| | Pogranicze 8-10 pkt | 8 | 40 | 1 | 8,3 | |
| | Zaburzenia 11-21 pkt | 6 | 30 | 2 | 16,6 | |
| Ogółem | | 20 | 100 | 12 | 100 | |
| Depresja | | | | | | |
| | | Norma 0-7 pkt | 7 | 35 | 7 | 58,3 |
| | | Pogranicze 8-10 pkt | 4 | 20 | 2 | 16,6 |
| | Zaburzenia 11-21 pkt | 9 | 45 | 3 | 25,0 | |
| Ogółem | | 20 | 100 | 12 | 100 | |

Tab. 4. Średnia wartość odżywcza i energetyczna diety wśród badanej grupy.

| DIETA DOBOWA | Średnia wartość diety badanych | Średni procent realizacji dobowego zapotrzebowania |
|----------------------|---------------------------------------|---|
| Wartość energetyczna | 3960 kcal | 137 % |
| Węglowodany | 535 g | 148 % |
| W tym cukry | 389 g | 392 % |
| Tłuszcz | 180g | 180 % |
| NKT | 147g | 334 % |
| Białko | 50g | 50 % |

Głównym źródłem białka i aminokwasów w diecie osób chorych to głównie mięso wieprzowe/wołowe (65%), wędliny (90%) i żółty ser (60%). Mięso wieprzowe/wołowe i wędliny charakteryzuje się wysoką zawartością izoleucyny, leucyny, waliny, argininy i kwasu glutaminowego. Żółty ser jest bogatym źródłem waliny, lizyny i fenyloalaniny. Dieta uboga jest w tryptofan (ryby, drób, pestki, nasiona, płatki owsiane, nasiona roślin strączkowych).

Tab. 5. Średnia zawartość aminokwasów w diecie badanej grupy.

| DIETA DOBOWA | Zapotrzebowanie (g) | Średnia wartość w dziecie badanych (g) | Średni procent realizacji dobowego zapotrzebowania (%) |
|--|---------------------|--|--|
| Tryptofan | 0,59 | 0,23 | 39 |
| Treonina | 2,38 | 0,67 | 28 |
| Izoleucyna | 2,26 | 2,32 | 103 |
| Leucyna | 4,99 | 2,13 | 43 |
| Lizyna | 4,52 | 6,2 | 137 |
| Metionina + Cysteina (aminokwasy siarkowe) | 2,26 | 0,95 | 42 |
| Fenylalanina + Tyrozyna (aminokwasy aromatyczne) | 3,93 | 1,7 | 43 |
| Walina | 2,86 | 0,5 | 17 |
| Histydyna | 1,66 | 0,78 | 47 |

Kwestionariusz zachowań związanych z odżywianiem ocenił stopień zachowań ograniczających spożywanie jedzenia wśród badanych, jedzenia pod wpływem emocji i występowania braku kontroli nad jedzeniem. Na podstawie wyników wstępnych można stwierdzić, iż grupa badana cechują się wysokim odsetkiem (70%) osób, które jedzą pod wpływem emocji, a także występuje u nich brak kontroli nad spożywanym posiłkiem (80%).

Tab. 6. Ocena zachowań związanych z odżywianiem (TFEQ)

| Podskale kwestionariusza | Ograniczanie jedzenia Liczba (odsetek%) | Jedzenie pod wpływem emocji Liczba (odsetek%) | Brak kontroli nad jedzeniem Liczba (odsetek%) |
|--------------------------|--|--|--|
| „Zdecydowanie tak” | - | 14 (70%) | 16 (80%) |
| „Raczej tak” | 2 (10%) | 5 (25%) | 4 (20%) |
| „Raczej nie” | 12 (60%) | 1 (5%) | - |
| „Zdecydowanie nie” | 6 (30%) | - | - |
| Ogółem | 20 (100%) | 20 (100%) | 20 (100%) |

5. Dyskusja

Chirurgia bariatryczna umożliwia szybką utratę masy ciała, jest skuteczną i długoterminową metodą w rozwiązaniu problemów zdrowotnych związanych z otyłością, prowadzi do poprawy funkcjonowania psychospołecznego jak i do polepszenia jakości życia pacjenta. Najczęstszym zaburzeniem psychicznym występującym u kandydatów do zabiegu bariatrycznego jest BED. Szacuje się, że zaburzenie występuje w przedziale od 4,2% do 47% w populacji osób kandydujących do operacji bariatrycznej (Allison 2006), co również potwierdziło się w trakcie prezentowanego badania. Podczas kwalifikacji do projektu wśród 156 osób zakwalifikowanych do operacji bariatrycznej - 38,5% cierpiało na BED. Pośród osób ostatecznie zakwalifikowanych do projektu (20 osób z BED) występowało znaczne nasilenie choroby mierzone częstotliwością występowania epizodów objadania się - aż 55% cechowało się stopniem trzecim (z czterech możliwych) charakteryzującym się pojawianiem od 8 do 13 epizodów w czasie jednego tygodnia. Poziom ciężki (co najmniej 14 epizodów w tygodniu) występował u 10% osób. Wytyczne ekspertów nie traktują BED jako bezwzględnego przeciwwskazania do zabiegu chirurgicznego, jednak zaleca się pełną ocenę stanu psychicznego jak i opiekę psychologiczną zarówno przed jak i po zabiegu.

Zaburzenie z napadami objadania przyczynia się nie tylko do rozwoju nadwagi, otyłości i wszystkich towarzyszących jej konsekwencji, ale może również być niezależną przyczyną innych schorzeń zarówno somatycznych jak i psychicznych (Reichborn-Kjennerud 2004). Z badań wynika,

iz osoby cierpiące na otyłość i zespół napadowego objadania się mają wyższy poziom lęku i depresji, niepokoju, zachowań kompulsywnych, są bardziej narażone na przedwczesne zakończenie leczenia i powrót do utraconej wagi, w porównaniu z otyłymi bez tego zaburzenia (Bąk-Sosnowska 2009). Osoby otyłe objadające się napadowo są całkowicie zaabsorbowane jedzeniem i własnym wyglądem. Mają fałszywe poczucie władzy i niezależności wynikające z niepohamowanego objadania się, w gruncie rzeczy są w złym stanie psychicznym spowodowanym brakiem kontroli nad jedzeniem i ciągłymi wahaniami masy ciała. Napad objadania się jako zachowanie kompulsywne z definicji ma za swoje podłoże lęk i jest próbą jego redukcji przez właśnie jedzenie. Bez zminimalizowania lęku i niepokoju pacjent nie będzie w stanie zrezygnować z czynności kompulsywnej, czyli w tym wypadku – z objadania się.

Zastosowana w badaniu skala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) jest narzędziem przesiewowym służącym do wykrywania zaburzeń lękowych oraz depresyjnych. Na podstawie jej wyniku nie należy stawiać diagnozy klinicznej, jednak można wykryć występowanie obniżonego nastroju i lęku, a także do ich natężenia, co wykorzystaliśmy w przedstawionym badaniu wstępnym. Składa się ona z 16 stwierdzeń w czterostopniowej skali odpowiedzi (m in.: większość czasu, sporo czasu, od czasu do czasu, wcale/zdecydowanie tak, zwykle, często, wcale nie). Wyniki interpretowane są następująco: 0–7 punktów – bez zaburzeń depresyjnych, 8–10 punktów – objawy depresyjne graniczne, 11–21 punktów – wyraźne objawy depresyjne. Analogicznie interpretuje się skalę lęku. Rozpowszechnienie depresji wśród osób badanych z BED za pomocą HADS wynosiło 45,0%, zaburzeń lękowych 30,0%. U pacjentów bez symptomów BED nie stwierdzono objawów depresji u 75%, ani lęku - 58,3%. Wyniki te są tożsame z danymi w piśmiennictwie (Jens 2012). U chorych BED z zaburzeniami depresyjnymi, zauważono iż część z nich uzyskała wyniki wskazujące na istnienie zaburzeń lękowych. Jak podaje Jens, może to wynikać z powszechnego współwystępowania depresji z zaburzeniami lękowymi (u 55% pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi współwystępowały zaburzenia lękowe, a u 75% osób z zaburzeniami lękowymi mają miejsce zaburzenia depresyjne). Jednak w badaniach Annagur (Annagur 2015) nie zaobserwowano żadnej zależności w występowaniu zaburzeń depresyjnych u osób z BED (+) i BED(-) co nakazuje powtórzyć je na większej ilości badanych.

Stały nawyk spożywania dużych ilości jedzenia w krótkim okresie czasu może prowadzić do drastycznego zwiększenia masy ciała i otyłości. Praktyka własna ukazała, iż epizody objadania w BED zwykle obejmują żywność o wysokiej zawartości energii, tłuszczu, cukru i / lub soli, ale o niskiej zawartości witamin i składników mineralnych, ponieważ ten rodzaj żywności wywołuje największą emocjonalną nagrodę. Produkty te zestawiane są ze sobą w dowolnych kombinacjach. Jedzeniu towarzyszy pośpiech, nerwowość, ogólne pobudzenie oraz najczęściej negatywne emocje, np. złość. Idealnym narzędziem do oceny zachowań związanych z żywieniem jest Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ). Pytania kwestionariusza indeksowane są w trzech podskalach, które mierzą poznawczo-behawioralny i emocjonalny aspekt zachowań związanych z odżywianiem. Pierwsza podskala mierzy zachowania związane z ograniczaniem ilości lub rodzaju pożywienia w celu kontrolowania masy ciała i wizerunku ciała. Druga, skłonność do jedzenia więcej niż zwykle z powodu utraty kontroli nad jedzeniem lub niepohamowanego uczucia głodu wywołującego napady objadania się. Trzecia podskala mierzy epizody objadania się spowodowane odczuwaniem obniżonego nastroju i zaniepokojenia. Na podstawie wyników wstępnych można potwierdzić, iż grupa badana cechują się wysokim odsetkiem (70%) osób, które jedzą pod wpływem emocji, a także występuje u nich brak kontroli nad spożywanym posiłkiem (80%).

Główne konsekwencje zdrowotne tego zaburzenia są spowodowane przyrostem masy ciała spowodowanym epizodami objadania się (Lacovino 2012). W przeprowadzonych badaniach potwierdzono wysokie spożycie cukrów prostych (na poziomie 392% dla średniego zapotrzebowania/osobę) i nasyconych kwasów tłuszczowych (334% dla średniego zapotrzebowania/osobę). Średnia kaloryczność diety dobowej w badaniu wyniosła 3960kcal – to średnio o 47% więcej niż wymaga tego norma dobowego zapotrzebowania na energię. Co ciekawe, osoby z BED(+) posiadają przybliżoną średnią wartość kaloryczną diety z grupą kontrolną BED(-). Stwierdzono natomiast pewne różnice w składzie odżywczym diety w grupie BED i grupach kontrolnych. Wyniki te są tożsame z występującymi doniesieniami w literaturze (Raymond 2003)

wskazujące, że podczas epizodu objadania się, osoby z BED(+) spożywają wyższy procent energii z tłuszczu i porównawczo mniej z białka niż grupa kontrolna BED(-) (50% dla średniego zapotrzebowania białka/osobę).

W badaniach wykazano, iż głównym źródłem białka i aminokwasów w diecie osób chorych to głównie mięso wieprzowe/wołowe (65%), wędliny (90%) i żółty ser (60%). Analizując skład aminokwasowy diety można stwierdzić, iż wysokie spożycie mięsa wieprzowego/wołowego i wędlin skutkuje wysoką zawartością izoleucyny, leucyny, waliny, argininy i kwasu glutaminowego w codziennej diecie osób chorych. Żółty ser natomiast jest bogatym źródłem waliny, lizyny i fenyloalaniny. Dieta uboga jest w tryptofan (które potencjalnie dostarczają ryby, drób, pestki, nasiona, płatki owsiane, nasiona roślin strączkowych). Zakres niniejszej pracy nie pozwala na szczegółowe omówienie mechanizmów działania poszczególnych, wymienionych wyżej aminokwasów w kontekście neuroprzekaznictwa. Należy jednak stwierdzić, iż niedostatek tryptofanu w diecie koresponduje z obecnością czy stopniem nasilenia skarg depresyjnych czy lękowych, co potencjalnie może nasilać błędne koło chorobowe (Markowicz-Narkiewicz 2009-2011).

Dlatego tak bardzo ważna jest edukacja pacjentów chorujących na BED. Stopniowa zmiana jakościowa w zakresie spożywanych podczas napadu produktów jest istotnym elementem terapii omawianego zaburzenia odżywienia. Potrzeba dużej ilości jedzenia na początku leczenia jest jeszcze zwykle u pacjenta bardzo silna, tak samo jak preferowanie produktów wysokokalorycznych. Wzrost poczucia kontroli wynikający z terapii powoduje jednak większą możliwość wyboru. Przemysłana i dokładnie przeanalizowana lista zakupów ułatwi dostęp do produktów mniej kalorycznych – co powinno stanowić jedno z jego behawioralnych zadań terapeutycznych. Pacjent powinien unikać irracjonalnych metod redukcji masy ciała charakteryzujących się niską kalorycznością i monotonią. Obowiązkowa wydaje się być konsultacja dietetyczna, podczas której pacjent otrzymuje konkretne wskazówki dotyczące racjonalnych zasad odżywiania, związane przede wszystkim z regularnością, określoną kalorycznością oraz odpowiednim składem i bilansem spożywanych posiłków.

Złożona etiologia zaburzenia z napadami objadania się wymusza interdyscyplinarne podejście do jego leczenia, uwzględniając nie tylko zmianę zachowań żywieniowych, ale i oddziaływań psychologicznych, farmakologicznych, a w uzasadnionych przypadkach chirurgicznych. Konieczna jest także potrzeba realizacji dalszych badań w większych próbach. Nieodzowne jest potwierdzenie wyniku badania na większym materiale chorych oraz – co będzie zasadniczym celem, którego wyniki przedstawimy później - całkowita ocena puli aminokwasowej w surowicy.

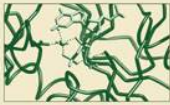
6. Wnioski

1. W grupie badanej występuje zróżnicowany stopień ciężkości zaburzenia BED.
2. U pacjentów chorujących na zaburzenie z napadami objadania występuje wysoki poziom współistnienia depresji i zaburzeń lękowych.
3. HADS jest skalą użyteczną w badaniu przesiewowym depresji i zaburzeń lękowych u chorych z BED.
4. Codzienna dieta osób z zespołem napadowego objadania się cechuje wysoka ilość węglowodanów prostych i spożywanego tłuszczu zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych - a niskim spożyciem białka.

7. Literatura

- Allison KC, Wadden TA, Sarwer DB i in. (2006) Night eating syndrome and binge eating disorder among persons seeking bariatric surgery: prevalence and related features. *Obesity (Silver Spring)*.14 Suppl 2:77–82.
- American psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-5)*; Washington DC
- Annagur B., Orhan O., Ozer A. i in. (2015) The Effects of Depression and Impulsivity on Obesity and Binge Eating Disorder Bilge. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. 25(2):162-70

- Bąk-Sosnowska M. (2009) Interwencja psychologiczna w zespole kompulsywnego jedzenia
Psychological intervention in binge eating disorder. *Psychiatria Polska* tom XLIII, 4. 445–456
- Flaskerud JH. (2010) Fat studies, binge eating, obesity and health or illness. *Issues in Mental Health Nursing*. 31(7): 491–493.
- Gormally J, Black S, Daston S i in. (1982). The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addictive Behaviors Journal*. 7(1): 47–55.
- Iacovino JM, Gredysa DM, Altman M i in. (2012). Psychological treatments for binge eating disorder. *Current Psychiatry Reports*. 14 (4): 432–46.
- Jarras KN. (2008) Familiarity and heritability of binge eating disorder. *International Journal of Eating Disorders*; 41:174-179.
- Jens K. Dahl, Lasse Eriksena, Einar Vedul-Kjelsås i in. (2012) Depression, anxiety, and neuroticism in obese patients waiting for bariatric surgery: Differences between patients with and without eating disorders and subthreshold binge eating disorders. *Obesity Research & Clinical Practice*. 6, 139—147
- Ketata W, Aloulou J, Charfi N i in. (2009) Binge eating disorder and obesity: Epidemiological, clinical and psychopathological aspects. A study of an obese population in Sfax (Tunisia). *Annales d'Endocrinologie Journal*. 70(6): 462–467.
- Kimberly A. (2016) Binge-Eating Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*; 165(6): 409–420.
- Markowicz-Narękwicz AE. (2009-2011). Związek między wydzielaniem neuroprzekazników a powstawaniem chorób psychicznych – na szczegółowo omówionym przykładzie depresji. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*.1427-1440: 55-59
- Raymond, Nancy C., Brooke Neumeyer i in. (2003). Energy intake patterns in obese women with binge eating disorder. *Obesity Research*. 11: 869 – 879
- Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM, Sullivan PF i in. (2004) Psychiatric and medical symptoms in binge eating in the absence of compensatory behaviors. *Obesity Research*. 12:1445-1454.



Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity

Joanna Peplinska-Miaskowska , Hubert Wichowicz , Ryszard T. Smolenski ,
Patrycja Jablonska & Lukasz Kaska

To cite this article: Joanna Peplinska-Miaskowska , Hubert Wichowicz , Ryszard T. Smolenski ,
Patrycja Jablonska & Lukasz Kaska (2020): Comparison of plasma nucleotide metabolites and
amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity, Nucleosides, Nucleotides &
Nucleic Acids, DOI: [10.1080/15257770.2020.1825733](https://doi.org/10.1080/15257770.2020.1825733)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15257770.2020.1825733>



Published online: 06 Oct 2020.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



Comparison of plasma nucleotide metabolites and amino acids pattern in patients with binge eating disorder and obesity

Joanna Peplinska-Miaskowska^a, Hubert Wichowicz^{a,b}, Ryszard T. Smolenski^c,
Patrycja Jablonska^c, and Lukasz Kaska^d

^aDepartment of Psychiatry, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^bPomeranian University in Słupsk, Institute of Health Sciences Słupsk ul; ^cDepartment of Biochemistry, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^dDepartment of General, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

ABSTRACT

Binge eating disorder (BED) increasingly affects population, but the mechanisms of the disease and its biomarkers are not well characterized. Recently, plasma purines, pyrimidines, amino acid and nicotinamide metabolites profiling attracted attention in studies on pathology and biomarkers of mental disorders but has not been adequately studied in BED. Blood and plasma samples were taken from patients with adult obese with BED ($n = 20$) and control adult obese without BED ($n = 17$). Plasma samples were analyzed for nucleotides and amino acid concentrations with high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. BED had a significantly ($p < 0.05$) lower uridine and hypoxanthine to creatinine ratio compared to the control group. Among the amino acids BED patients had significantly ($p < 0.05$) lower concentrations of glutamic acid, leucine, isoleucine and the whole branched-chain amino acids group, while the concentration of citrulline was increased. Among nicotinamide metabolites, 1-methylnicotinamide levels were significantly ($p < 0.05$) lower. This study highlights potential use of profiling nucleotide metabolite and amino acid pattern in BED patients that may provide information on mechanisms and potential biomarkers. However, further investigation in larger population is necessary to identify clinical correlates of the observed changes.

ARTICLE HISTORY

Received 21 April 2020
Accepted 3 September 2020

KEYWORDS

Nucleotide catabolites; nucleotides; amino acids; binge eating disorder; mass spectrometry; clinical correlations

Introduction

Binge eating disorder (BED) is characterized by frequent and recurrent excessive eating episodes without subsequent purging behavior. BED is one of the most prevalent eating disorders of adults with increasing prevalence. Obesity, depressive features such as low self-esteem are common in persons with BED.^[1] Though there tends to be fewer researches about BED in

CONTACT Ryszard T. Smolenski  rt.smolenski@gumed.edu.pl  Department of Biochemistry, Medical University of Gdansk, 80-211 Gdansk, Debinki 1, Poland.

© 2020 Taylor & Francis Group, LLC

comparison to anorexia nervosa and bulimia nervosa.^[2] BED is defined more by overeating than by concern about body shape. The relationship between obesity and BED is not obvious. BED is frequent in obese people; prevalence of BED in bariatric populations ranged from 2% to 53%.^[3] However, many people with BED are not obese, and a large number of obese people are not afflicted by eating disorders.^[4]

There is currently little research on amino acids, their metabolites and nucleotide metabolites levels in eating disorders. In anorexia nervosa, full amino acid profiles were studied only twice. In a group of 92 teenagers elevated levels of taurine, asparagine, glutamine, glycine, methionine, phenylalanine, ornithine, and histidine were found.^[5] Next in the group of 11 anorectic women higher levels of glycine and ornithine and significantly lower levels of leucine, tyrosine, and lysine versus controls were found.^[6] According to our best knowledge, studies on the level of amino acids, their metabolites, and catabolites of nucleotides in BED have not yet appeared. These nucleotides are important for a number of reasons. Most of them, not just ATP, are the sources of energy that drive most of our reactions. ATP is the most commonly used source but GTP is used in protein synthesis as well as a few other reactions. UTP is the source of energy for activating glucose and galactose. CTP is an energy source in lipid metabolism. AMP is part of the structure of some of the coenzymes like NAD and Coenzyme A. Nucleotides are the final product of the metabolism of purine bases derived both from food and from the breakdown of endogenous nucleic acids. Some of them (e.g., hypoxanthine) are mainly dependent on metabolic processes within the body, while others (e.g., uridine) are dependent on nutritional factors.

BED is still a diagnostic challenge for clinicians due to the tendency to dissimulate or not perceive the problem. Testing the full pool of amino acids and nucleotides will expand the knowledge related to the biological determinants of BED. It is also worth to consider introducing a laboratory test to objectify the diagnosis of which psychiatry suffers as a discipline. The aim of our study was to evaluate the plasma level of amino acid, their metabolites and nucleotide catabolites in two groups of obese people with and without BED.

Materials and methods

Blood and plasma samples were taken from patients with adult obese with BED ($n=20$) and control adult obese without BED ($n=17$). The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Gdańsk (consent NKBBN/353/2016). Informed consent for inclusion and basic clinical data were obtained independently from patients of the

Department of General, Endocrine, and Transplant Surgery of the Medical University of Gdańsk. The diagnosis of BED was based on Psychiatric Society Diagnostics and Statistical Handbook of Mental Disorders, 5th edition -DSM-5^[7] and was established in every patient by an experienced psychiatrist. The control group consisted of clinic patients with simple obesity (Body Mass Index >30.0) without BED. They were medically healthy and had no signs or history of BED and other eating disorders. The inclusion criteria for the study were the BED diagnosis adult patient made by a psychiatrist according to DSM-5 criteria. Written informed consent was obtained from the adult patient. The exclusion criterion will be the presence of the following mental disorders: psychotic disorders, moderate and severe depressive episodes, coexisting addictions to psychoactive substances, and mental retardation

To determine nucleotide metabolite concentration, the whole blood samples were frozen in liquid nitrogen immediately after collection, extracted with 1.3 M HClO₄ (1:1 volume ratio) and centrifuged (20,800 g/10 min/4 °C). The supernatants were accumulated and brought to pH 6.0–6.5 using 3 M K₃PO₄ solution. After 15-min incubation on ice, samples were centrifuged at (20,800 g/10 min/4 °C), and the supernatants were analyzed using high-performance liquid chromatography (HPLC) as we have described previously.^[8]

To determine the concentration of 20 amino acids, as well as their derivatives, an aliquot of 50 µL plasma was extracted with acetonitrile in volume ratio 1:2.4 followed by the addition of 10 µL of the internal standard solution (2-chloroadenosine). Samples were then vortexed, left on ice for 30 min and centrifuged for 20 min at 14,000 × at 4 °C. Supernatants were collected and freeze-dried. The residue was then dissolved in 100 µL of water, centrifuged for 15 min at 14,000 × g at 4 °C, and analyzed using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS). The analysis was performed on a Surveyor LC system coupled to a TSQ Vantage Triple-Stage Quadrupole mass spectrometer. Heated electrospray ionization in positive mode was used. Chromatographic separation was achieved using a 50 × 2 mm Synergi Hydro-RP 100 column (with a 2.5 µm particle size). The mobile phase consisted of water with 5 mM nonafluoropentanoic acid (buffer A) and acetonitrile with 0.1% formic acid (buffer B). Aliquots of 2 µL of the samples were injected onto a column eluted with a mobile phase at a flow rate of 0.2 mL/min. Individual amino acids and IS were identified and confirmed by the similarity of molecular weights, fragmentation pattern and chromatographic retention time.^[9]

The results were presented as mean value ± standard deviation (SD). The statistical analysis was performed using Statistica Statsoft Inc. Poland,

Table 1. Basic data for BED patients and control.

| | BED (n = 20) | CONTROL (n = 17) |
|---|-----------------|------------------|
| Age, years, mean \pm SD | 42.3 \pm 12.9 | 48.5 \pm 9.8 |
| Sex (n) | | |
| Female | 14 | 9 |
| Male | 6 | 8 |
| BMI (kg/m ²), mean \pm SD | 45.9 \pm 5.0 | 46.2 \pm 4.6 |

BED = Binge eating disorder; SD = standard deviation; BMI = body mass index.

Table 2. Plasma concentrations of purine and pyrimidine derivatives in BED patients and control group.

| | Bed | | Control | | <i>p</i> |
|---------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|----------|
| | Mean value \pm SD | Range | Mean value \pm SD | Range | |
| URIC ACID | 451.1 \pm 135.0 | 240.72–749.19 | 473.8 \pm 70.3 | 377.71–617.18 | 0.54 |
| CREATININE | 7.68 \pm 1.83 | 4.25–11.97 | 6.81 \pm 1.51 | 4.78–10.33 | 0.13 |
| HYPOXANTHINE | 3.74 \pm 2.01 | 1.42–9.86 | 5.71 \pm 4.37 | 1.61–19.32 | 0.08 |
| XANTHINE | 1.89 \pm 1.84 | 0.43–4.27 | 3.31 \pm 3.32 | 3.32–3.32 | 0.52 |
| URIDINE* | 2.57 \pm 0.93 | 1.17–4.44 | 4.71 \pm 5.20 | 1.64–22.32 | 0.04 |
| HYPOXANTHINE: CREATININE* | 0.51 \pm 0.28 | 0.15–1.20 | 0.82 \pm 0.52 | 0.28–1.89 | 0.02 |

SD = standard deviation;

Version 13.3. Student t-test was used for comparisons between two groups. A *p*-value <0.05 was considered a significant difference (Table 1).

Results

Among purine and pyrimidine derivatives, BED patients had a significant lower uridine concentration and lower index of hypoxanthine to creatinine as compared to controls (Table 2). In the amino acids BED patients have lower levels of glutamic acid, leucine, isoleucine and the whole branched-chain amino acid group (BCAA), the level of citrulline was increased. Level of: 3-methyl l-histidine, glutamine, phenylalanine, threonine and valine as well as the large neutral amino acids (LNAA) are lower in BED, but did not reach statistical significance (Table 3). Of nicotinamide metabolites, 1-methylnicotinamide level is significantly lower in BED patients (Table 4).

Discussion

Major finding of the study is identification several changes in plasma metabolic pattern in patients with binge eating disorder (BED) vs. controls such as reduction of uridine, MNA, BCAA and the ratio of hypoxanthine to creatinine. In BED group we also noted significantly lower concentrations of glutamic acid and significant higher level of citrulline in BED vs. control group.

BED patients can be classified into several types: appetite disorders, impulse control disorders (ICD) and finally as a type of addiction. Each of them is connected with disruption specific neuronal pathways, which may

Table 3. Concentrations of amino acids (AAs) (μM) detected in the plasma of patients with the BED and control group.

| | Bed | | Control | | p |
|----------------------|-----------------|---------------|-----------------|--------------|-------|
| | Mean value ± SD | Range | Mean value ± SD | Range | |
| 3 METHYL L-HISTIDINE | 3.24 ± 4.54 | 0.82–20.03 | 6.37 ± 6.35 | 1.64–19.21 | 0.10 |
| ADMA | 0.52 ± 0.64 | 0.16–1.75 | 0.81 ± 0.73 | 0.17–2.88 | 0.15 |
| ALANINE | 72.4 ± 45.1 | 33.4–172.6 | 62.7 ± 52.0 | 37.7–228.8 | 0.55 |
| ARGININE | 51.4 ± 20.7 | 21.5–94.7 | 56.4 ± 30.7 | 25.6–132.9 | 0.56 |
| ASPARAGINE | 43.9 ± 45.4 | 10.6–169.5 | 57.2 ± 90.1 | 41.3–290.5 | 0.58 |
| ASPARTIC ACID | 4.83 ± 6.41 | 3.74–19.44 | 4.21 ± 5.83 | 3.43–21.80 | 0.80 |
| BETAINA | 20.41 ± 5.12 | 12.97–30.67 | 24.57 ± 12.61 | 6.58–50.26 | 0.19 |
| CITRULINE* | 5.23 ± 5.19 | 1.57–18.87 | 2.18 ± 2.03 | 0.83–6.91 | 0.04 |
| CREATININE | 42.53 ± 15.74 | 21.60–76.02 | 43.02 ± 23.61 | 18.91–100.20 | 0.94 |
| GLUTAMIC ACID * | 19.69 ± 7.10 | 8.53–26.54 | 27.61 ± 33.08 | 5.83–102.12 | 0.035 |
| GLUTAMINE | 561.1 ± 151.4 | 310.5–840.0 | 665.3 ± 265.7 | 303.9–1148.7 | 0.14 |
| GLYCINE | 84.4 ± 89.9 | 28.7–311.4 | 95.4 ± 92.3 | 17.8–296.3 | 0.72 |
| HISTIDINE | 30.3 ± 14.9 | 20.2–68.9 | 37.1 ± 21.7 | 23.4–99.62 | 0.27 |
| ISOLEUCINE* | 19.69 ± 7.10 | 9.50–35.23 | 39.02 ± 17.62 | 14.68–72.05 | <0.01 |
| LEUCINE* | 58.90 ± 14.45 | 32.96–88.61 | 98.47 ± 50.81 | 55.51–239.65 | <0.01 |
| L-NMMA | 0.42 ± 0.58 | 0.93–1.97 | 0.49 ± 0.42 | 0.41–1.31 | 0.90 |
| LYSINE | 63.5 ± 25.2 | 38.9–132.6 | 75.3 ± 33.9 | 33.2–173.9 | 0.23 |
| METHIONINE | 10.1 ± 13.2 | 7.43–62.82 | 8.04 ± 7.31 | 0.51–22.57 | 0.57 |
| ORNITINE | 28.7 ± 13.6 | 11.4–54.1 | 33.7 ± 19.6 | 10.7–69.2 | 0.37 |
| PHENYLALANINE | 38.1 ± 12.1 | 24.6–56.3 | 49.6 ± 26.5 | 23.6–113.6 | 0.09 |
| PROLINE | 99.1 ± 32.8 | 55.89–164.58 | 122.4 ± 141.0 | 34.53–646.65 | 0.48 |
| SDMA | 0.73 ± 0.61 | 0.16–2.04 | 0.89 ± 0.71 | 0.12–2.56 | 0.67 |
| SERINE | 38.6 ± 23.6 | 22.8–94.4 | 33.7 ± 25.1 | 14.9–80.3 | 0.54 |
| TAURINE | 27.9 ± 36.6 | 21.4–155.0 | 16.3 ± 15.9 | 12.3–46.7 | 0.28 |
| THREONINE | 36.6 ± 10.4 | 21.8–52.2 | 51.1 ± 40.8 | 20.3–124.0 | 0.13 |
| TRYPTOPHAN | 25.4 ± 9.53 | 10.59–49.70 | 29.8 ± 22.0 | 7.81–94.07 | 0.42 |
| TYROSINE | 46.3 ± 16.4 | 14.99–79.44 | 52.6 ± 33.0 | 15.49–126.5 | 0.46 |
| VALINE | 121.4 ± 31.8 | 81.1–195.8 | 145.8 ± 57.4 | 60.9–251.3 | 0.11 |
| LNAA | 287.9 ± 70.45 | 191.54–433.89 | 370.2 ± 183.9 | 141.4–791.6 | 0.07 |
| TRP:LNAA | 12.74 ± 5.59 | 6.31–28.81 | 15.30 ± 7.18 | 6.62–38.42 | 0.23 |
| BCAA* | 203.5 ± 51.5 | 134.3–314.0 | 268.0 ± 130.9 | 96.1–557.2 | 0.05 |
| TRP:BCAA | 9.03 ± 3.99 | 4.26–20.39 | 11.24 ± 5.78 | 4.74–29.19 | 0.18 |

*p < 0.05; ADMA = asymmetric dimethylarginine; BCAA = branched-chain amino acids; LNAA = large neutral amino acids (valine, leucine, isoleucine, tyrosine, and phenylalanine); L-NMMA = mono-L-methylarginine; SD = standard deviation; SDMA = symmetric dimethylarginine; TRP:BCAA = plasma ratio of tryptophan to the sum of other branched-chain amino acids; TRP; TRP:LNAA = plasma ratio of tryptophan to the sum of other large neutral amino acids.

Table 4. Concentrations of nicotinamide metabolites (μM) detected in the plasma of patients with the BED and control group.

| | Bed | | Control | | p |
|----------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|------|
| | Mean value ± SD | Range | Mean Value ± SD | Range | |
| MNA* | 0.58 ± 0.24 | 0.22–1.34 | 0.95 ± 0.64 | 0.29–2.70 | 0.04 |
| MET4PY | 0.20 ± 0.15 | 0.01–0.56 | 0.25 ± 0.12 | 0.05–0.52 | 0.37 |
| MET2PY | 0.61 ± 0.45 | 0.12–1.87 | 0.64 ± 0.54 | 0.17–1.96 | 0.84 |
| 4PYR | 0.05 ± 0.03 | 0.01–0.19 | 0.04 ± 0.06 | 0.01–0.24 | 0.14 |
| NICOTINIC ACID | 0.10 ± 0.04 | 0.03–0.19 | 0.09 ± 0.05 | 0.03–0.24 | 0.80 |

*p < 0.05; BED = binge eating disorder; MET4PY = N-methyl-4-pyridone-3-carboxamide; MET2PY = N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide; MNA = 1-methylnicotinamide; 4PYR = 4-pyridone-3-carboxamide-1-β-D-ribose; SD = standard deviation.

lead or be induced by change in plasma level of neurotransmitters, or their metabolites. For example, dysregulation of the serotonergic system is suggested in all types of appetite disorders^[10–12] and generally in the whole

ICD group.^[13,14] Therefore, it is expected that the levels of amino acids and other compounds associated with the transport/synthesis/degradation of serotonin (such as BCAA, tryptophan) could be disrupted in BED. The second potential group of compounds in which changes can be expected is pathways associated with the rewording system, particularly associated with dopamine metabolism. Moreover, excessive eating is a type of addiction what suggests glutaminergic aberration.^[4]

Purines and pyrimidines

These molecules are vital for the function of the organism in number of ways. Many of them, like ATP, are the sources of energy that drive most of endoergonic reactions. AMP is part of the structure of the coenzymes like NAD or Coenzyme A. Nucleotide catabolites in blood are the final product of the metabolism and could also be derived from the breakdown of nucleotide metabolites and nucleic acids in food. Some of them (e.g., hypoxanthine) are mainly dependent on metabolic processes within the body, while others (e.g., uridine) on nutritional factors.

Our study showed that the blood level of uridine and ratio hypoxanthine to creatinine in BED sufferers is lower compared to the controls. Lowered uridine level can be explained in two ways and their effects can enhance. Plasma uridine levels are elevated during fasting and drop rapidly in the postprandial state, what was confirmed in mice, rats and also in humans.^[15] BED sufferers are characterized by large fluctuations in feeding state, between periods of starvation and gluttony, controls (people with simple obesity) not. This explanation of low uridine level in BED group does not depend on type of the diet, as the second explanation. A high carbohydrate diet results in reduced plasma uridine level, but hypoxanthine levels remained stable, what was proven in healthy volunteers.^[16] High supply of carbohydrates is typical in BED.^[17] Generally, changes in plasma level of hypoxanthine, xanthine and uridine may be inversely related to adenylate energy charge. As we said hypoxanthine plasma level mainly depend on metabolic factors, not the diet and its small changes probably reflect alterations of ATP turnover.^[18]

Amino acids

Many authors emphasized the association of BCAAs with obesity, maybe *via* insulin resistance.^[19–21] Studies on L-leucine confirm reduction both food intake and body weight in rats.^[22] It has been shown that the mTOR signaling pathway, which is activated by nutrient and hormonal signals, is important in alerting the brain about the amount of body's available

energy. These findings suggest that this signaling path serves as a checkpoint to capture energy changes that could then be manipulated to adjust food intake. This pathway is also sensitive to BCAAs, especially to leucine. When leucine was administered directly to the rat hypothalamus, reduced food intake was observed. By modulating BCAA protein synthesis, they directly affect the body's response to food intake and regulation of appetite and weight. When nutrients become available, BCAAs initiate two signaling systems that stimulate the hypothalamus in the brain to reduce appetite and at the same time speed up protein metabolism. At the same time, BCAAs help regulate glucose levels, even in the absence of insulin, accelerating the use of glucose by the liver. By combining these functions, BCAAs help facilitates energy metabolism by maintaining weight and appetite.^[23]

Our results indicate lower leucine and isoleucine plasma level in BED. The interpretation in terms of causality is very difficult. Is this a result of a cause of the disease? It cannot be forgotten that leucine and isoleucine are exogenous amino acids. Then the lower levels of leucine and isoleucine can be potentially due to poor food supply and next via poor serotonin transmission cause BED. But there is variety of other explanations.

Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in brain. Aberrant fronto-striatal glutamatergic signaling is strongly suggested in compulsive and impulsive disorders thus in BED-related diseases.^[24] A widespread reduction in brain glutamate was confirmed in women with anorexia nervosa, but this time it is only a pilot study.^[25] Our result suggests disruption in glutaminergic transmission in BED, but again interpretation of causality can be manifold.

Citrulline plasma level has been found to be associated with several diseases such as rheumatoid arthritis,^[26] acute or chronic intestinal insufficiency,^[27] but - to our best knowledge - not in eating disorders. Its positive effect on weight reduction in rodents^[28] and prevention of progression of atherosclerosis in rabbits^[29] was reported. Besides in human positive effect on aerobic energy production is suggested.^[30] However, all reports are preliminary and detailed analysis of citrulline response needs further studies.

Nicotinamide metabolites

Known as vitamin PP or B3 nicotinamide and nicotinic acid (niacin) are delivered mainly with food (in plant products nicotinic acid is predominant, in animal nicotinamide). Nicotinic acid is also formed by the conversion of tryptophan in the kynurenine pathway.^[31] 1-Methylnicotinamide (1-MNA) is the methylated amide of nicotinic acid. MNA is metabolized via aldehyde oxidase to N(1)-methyl-4-pyridone-5-carboxamide (Met4PY)

and N(1)-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (Met2PY). 1-MNA is present naturally in the human body as a normal product of nicotinamide metabolism. It is excreted from the body in urine. A diet poor in nicotinic acid, but rich in orotic acid caused the reduction of MNA, Met2PY, Met4PY excretion, as the authors suggest reduces the rate converting tryptophan to nicotinic acid.^[32] It is suggested that MNA may prevent and alleviate the development of type I diabetes, because absence or deficiency of MNA is observed in humans and animals with diabetes.^[33,34] In our study, in BED group, the level of 1-methylnicotinamide is statistically lower compared to the control group, which probably indicates a shortage of supply or absorption of vitamin PP. Nicotinamide and nicotinic acid have a significant impact on the regulation of the cardiovascular system and homeostasis. Based on the obtained result in patients with BED, endothelium dysfunction can be expected, which translates into a higher risk of such diseases like ischemic heart disease, stroke, angiopathy.^[35,36]

Summary

The presented paper is first report that addresses changes in blood concentrations of nucleotide derivatives and amino acids in BED. Changes that we demonstrated may suggest disruption of the serotonin and glutaminergic system in BED, there is no evidence of dopaminergic dysregulation. While conducted on relatively small group of patients our results highlight value of metabolic pattern analysis in patients with BED. Further studies are necessary to identify correlation between specific metabolic abnormality and clinical presentation.

References

- [1] da Luz, F. Q.; Sainsbury, A.; Mannan, H.; Touyz, S.; Mitchison, D.; Hay, P. Prevalence of Obesity and Comorbid Eating Disorder Behaviors in South Australia from 1995 to 2015. *Int. J. Obes.* **2017**, Jul41, 1148–1153. DOI: [10.1038/ijo.2017.79](https://doi.org/10.1038/ijo.2017.79).
- [2] Saguy, A.; Gruys, K. Morality and Health: News Media Constructions of Overweight and Eating Disorders. *Social Problems* **2010**, 57, 231–250. DOI: [10.1525/sp.2010.57.2.231](https://doi.org/10.1525/sp.2010.57.2.231).
- [3] Tess, B. H.; Maximiano-Ferreira, L.; Pajeccki, D.; Wang, Y. P. Bariatric Surgery and Binge Eating Disorder: should Surgeons Care about It? A Literature Review of Prevalence and Assessment Tools. *Arq Gastroenterol.* **2019**, 56, 55–60. DOI: [10.1590/S0004-2803.201900000-10](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-10).
- [4] Cope, E. C.; Gould, E. New Evidence Linking Obesity and Food Addiction. *Biol. Psychiatry.* **2017**, 81, 734–736. DOI: [10.1016/j.biopsych.2017.02.1179](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1179).
- [5] Moyano, D.; Vilaseca, M. A.; Artuch, R.; Lambruschini, N. Plasma Amino Acids in Anorexia Nervosa. *Eur. J. Clin. Nutr.* **1998**, 52, 684–689. DOI: [10.1038/sj.ejcn.1600625](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600625).

- [6] Palova, S.; Charvat, J.; Masopust, J.; Klappkova, E.; Kvapil, M. Changes in the Plasma Amino Acid Profile in Anorexia Nervosa. *J. Int. Med. Res.* **2007**, *35*, 389–394. DOI: [10.1177/147323000703500314](https://doi.org/10.1177/147323000703500314).
- [7] American Psychiatric Association. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; **2013**.
- [8] Smolenski, R. T.; Lachno, D. R.; Ledingham, S. J.; Yacoub, M. H. Determination of Sixteen Nucleotides, Nucleosides and Bases Using High-Performance Liquid Chromatography and Its Application to the Study of Purine Metabolism in Hearts for Transplantation. *J. Chromatogr.* **1990**, *527*, 414–420. DOI: [10.1016/S0378-4347\(00\)82125-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)82125-8).
- [9] Olkowicz, M.; Debski, J.; Jablonska, P.; Dadlez, M.; Smolenski, R. T. Application of a New Procedure for Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Profiling of Plasma Amino Acid-Related Metabolites and Untargeted Shotgun Proteomics to Identify Mechanisms and Biomarkers of Calcific Aortic Stenosis. *J. Chromatogr. A.* **2017**, *1517*, 66–78. DOI: [10.1016/j.chroma.2017.08.024](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.08.024).
- [10] Mishra, A.; Anand, M.; Umesh, S. Neurobiology of Eating Disorders – An Overview. *Asian J. Psychiatr.* **2017**, *25*, 91–100. DOI: [10.1016/j.ajp.2016.10.009](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.10.009).
- [11] Kaye, W. Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa. *Physiol. Behav.* **2008**, *94*, 121–135. DOI: [10.1016/j.physbeh.2007.11.037](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.037).
- [12] Bailer, U. F.; Price, J. C.; Meltzer, C. C.; Mathis, C. A.; Frank, G. K.; Weissfeld, L.; McConaha, C. W.; Henry, S. E.; Brooks-Achenbach, S.; Barbarich, N. C.; Kaye, W. H. Altered 5-HT_{2A} Receptor Binding after Recovery from Bulimia-Type Anorexia Nervosa: relationships to Harm Avoidance and Drive for Thinness. *Neuropsychopharmacology* **2004**, *29*, 1143–1155. DOI: [10.1038/sj.npp.1300430](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300430).
- [13] Bari, A.; Robbins, T. W. Inhibition and Impulsivity: behavioral and Neural Basis of Response Control. *Prog. Neurobiol.* **2013**, *108*, 44–79. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2013.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005).
- [14] Aznar, S.; Klein, A. B. Regulating Prefrontal Cortex Activation: An Emerging Role for the 5-HT_{2A} Serotonin Receptor in the Modulation of Emotion-Based Actions?. *Mol. Neurobiol.* **2013**, *48*, 841–853. DOI: [10.1007/s12035-013-8472-0](https://doi.org/10.1007/s12035-013-8472-0).
- [15] Deng, Y.; Wang, Z. V.; Gordillo, R.; An, Y.; Zhang, C.; Liang, Q.; Yoshino, J.; Cautivo, K. M.; De Brabander, J.; Elmquist, J. K.; et al. An Adipo-Biliary-Uridine Axis That Regulates Energy Homeostasis. *Science* **2017**, *355*, eaaf5375. Mar 17pii: eaaf5375. DOI: [10.1126/science.aaf5375](https://doi.org/10.1126/science.aaf5375).
- [16] Stene, R.; Spector, R. Effect of a 400-Kilocalorie Carbohydrate Diet on Human Plasma Uridine and Hypoxanthine Concentrations. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* **1987**, *38*, 44–46. Volume Issue Pages DOI: [10.1016/0885-4505\(87\)90060-0](https://doi.org/10.1016/0885-4505(87)90060-0).
- [17] White, M. A.; Grilo, C. M. Psychometric Properties of the Food Craving Inventory among Obese Patients with Binge Eating Disorder. *Eat. Behav.* **2005**, *6*, 239–245. Epub 2005 Feb 12 DOI: [10.1016/j.eatbeh.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.01.001).
- [18] Harkness, R. A. Hypoxanthine, Xanthine and Uridine in Body Fluids, Indicators of ATP Depletion. *J Chromatograms* **1988**, *429*, 255–278. DOI: [10.1016/S0378-4347\(00\)83873-6](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)83873-6).
- [19] Rauschert, S.; Uhl, O.; Koletzko, B.; Hellmuth, C. Metabolomic Biomarkers for Obesity in Humans: A Short Review. *Ann. Nutr. Metab.* **2014**, *64*, 314–324. DOI: [10.1159/000365040](https://doi.org/10.1159/000365040).
- [20] Lerin, C.; Goldfine, A. B.; Boes, T.; Liu, M.; Kasif, S.; Dreyfuss, J. M.; De Sousa-Coelho, A. L.; Daher, G.; Manoli, I.; Sysol, J. R.; et al. Defects in Muscle Branched-

- Chain Amino Acid Oxidation Contribute to Impaired Lipid Metabolism. *Mol. Metab.* **2016**, *5*, 926–936. DOI: [10.1016/j.molmet.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.08.001).
- [21] Yao, J.; Kovalik, J. P.; Lai, O. F.; Lee, P. C.; Eng, A.; Chan, W. H.; Tham, K. W.; Lim, E.; Bee, Y. M.; Tan, H. C. Comprehensive Assessment of the Effects of Sleeve Gastrectomy on Glucose, Lipid, and Amino Acid Metabolism in Asian Individuals with Morbid Obesity. *Obes. Surg.* **2019**, *29*, 149–158. DOI: [10.1007/s11695-018-3487-2](https://doi.org/10.1007/s11695-018-3487-2).
- [22] Jakubke, H.; Sewald, N. Amino Acids. Peptides from a to Z. *A Concise Encyclopedia*. 2008. Germany: Wiley-VCH; p. 20.
- [23] Kaya, M.; Moriwaki, Y.; Ka, T.; Inokuchi, T.; Yamamoto, A.; Takahashi, S.; Tsutsumi, Z.; Tsuzita, J.; Oku, Y.; Yamamoto, T. Plasma Concentrations and Urinary Excretion of Purine Bases (Uric Acid, Hypoxanthine, and Xanthine) and Oxypurinol after Rigorous Exercise. *Metab. Clin. Exp.* **2006**, *55*, 103–107. DOI: [10.1016/j.metabol.2005.07.013](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.07.013).
- [24] Naaijen, J.; Lythgoe, D. J.; Amiri, H.; Buitelaar, J. K.; Glennon, J. C. Fronto-Striatal Glutamatergic Compounds in Compulsive and Impulsive Syndromes: A Review of Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2015**, *52*, 74–88. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.009).
- [25] Godlewska, B. R.; Pike, A.; Sharpley, A. L.; Ayton, A.; Park, R. J.; Cowen, P. J.; Emir, U. E. Brain Glutamate in Anorexia Nervosa: A Magnetic Resonance Spectroscopy Case Control Study at 7 Tesla. *Psychopharmacology. (Berl.)* **2017**, *234*, 421–426. DOI: [10.1007/s00213-016-4477-5](https://doi.org/10.1007/s00213-016-4477-5).
- [26] Shao, T-j.; He, Z-x.; Xie, Z-j.; Li, H-c.; Wang, M-j.; Wen, C-p. Characterization of Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis Using H NMR-Based Metabolomics of Human Fecal Extracts. *Metabolomics* **2016**, *12*, 70. DOI.org/ DOI: [10.1007/s11306-016-1000-2](https://doi.org/10.1007/s11306-016-1000-2).
- [27] Fragkos, K. C.; Forbes, A. Citrulline as a Marker of Intestinal Function and Absorption in Clinical Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. *United Eur. Gastroenterol J.* **2018**, Mar6, 181–191. DOI: [10.1177/2050640617737632](https://doi.org/10.1177/2050640617737632).
- [28] Kudo, M.; Yoshitomi, H.; Momoo, M.; Suguro, S.; Yamagishi, Y.; Gao, M. Evaluation of the Effects and Mechanism of L-Citrulline on anti-Obesity by Appetite Suppression in Obese/Diabetic KK-Ay Mice and High-Fat Diet Fed SD Rats. *Biol. Pharm. Bull.* **2017**, *40*, 524–530. DOI: [10.1248/bpb.b16-01002](https://doi.org/10.1248/bpb.b16-01002).
- [29] Hayashi, T.; Juliet, P. A.; Matsui-Hirai, H.; Miyazaki, A.; Fukatsu, A.; Funami, J.; Iguchi, A.; Ignarro, L. J. L-Citrulline and L-arginine Supplementation Retards the Progression of High-Cholesterol-diet-induced Atherosclerosis in Rabbits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2005**, Sep 20102, 13681–13686. DOI: [10.1073/pnas.0506595102](https://doi.org/10.1073/pnas.0506595102).
- [30] Bendahan, D.; Mattei, J. P.; Ghattas, B.; Confort-Gouny, S.; Le Guern, M. E.; Cozzone, P. J. Citrulline/Malate Promotes Aerobic Energy Production in Human Exercising Muscle. *Br. J. Sports Med.* **2002**, *36*, 282–289. s. DOI: [10.1136/bjism.36.4.282](https://doi.org/10.1136/bjism.36.4.282).
- [31] Offermanns, S. The Nicotinic Acid Receptor GPR109A (HM74A or PUMA-G) as a New Therapeutic Target. *Trends Pharmacol. Sci.* **2006**, *27*, 384–390. DOI: [10.1016/j.tips.2006.05.008](https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.05.008).
- [32] Fukuwatari, T.; Morikawa, Y.; Sugimoto, E.; Shibata, K. Effects of Fatty Liver Induced by Niacin-free Diet with Orotic Acid on the Metabolism of Tryptophan to Niacin in Rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 1196–1204. DOI: [10.1271/bbb.66.1196](https://doi.org/10.1271/bbb.66.1196).

- [33] Gosteli, J. Nicotinamide Trials in Diabetes Intervention. Does a Metabolite Provide Benefit? *Med. Hypotheses*. **2005**, *64*, 1062–1063. DOI: [10.1016/j.mehy.2004.11.019](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.11.019).
- [34] Thomas, M. C.; Tikellis, C.; Burns, W. C.; Thallas, V.; Forbes, J. M.; Cao, Z.; Osicka, T. M.; Russo, L. M.; Jerums, G.; Ghabrial, H.; et al. Reduced Tubular Cation Transport in Diabetes: Prevented by ACE Inhibition. *Kidney Int.* **2003**, *63*, 2152–2161. DOI: [10.1046/j.1523-1755.2003.00006.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00006.x).
- [35] Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter, P. Molecular Biology of the Cell. *Garland Science*. **2002**, New York 1616 pp. plus CD-ROM. 120–121. DOI: [10.1093/aob/mcg023](https://doi.org/10.1093/aob/mcg023).
- [36] Michal, G.; Schomburg, D. *Biochemical Pathways: An Atlas of Biochemistry and Molecular Biology*, 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell. **2012**; p. 5.



The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression

Joanna Peplinska-Miaskowska, Hubert Wichowicz, Ryszard Smoleński,
Patrycja Jablonska & Lukasz Kaska

To cite this article: Joanna Peplinska-Miaskowska, Hubert Wichowicz, Ryszard Smoleński, Patrycja Jablonska & Lukasz Kaska (2022): The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, DOI: [10.1080/15257770.2022.2028827](https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2028827)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2028827>



Published online: 25 Jan 2022.



Submit your article to this journal [↗](#)







View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



The comparison of nucleotide metabolites and amino acids patterns in patients with eating disorders, with and without symptoms of depression

Joanna Peplinska-Miaskowska^a , Hubert Wichowicz^{a,b} , Ryszard Smoleński^c , Patrycja Jablonska^c and Lukasz Kaska^d 

^aDepartment of Psychiatry, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^bInstitute of Health Sciences, Pomeranian University of Slupsk, Poland; ^cDepartment of Biochemistry, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^dDepartment of General, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland

ABSTRACT

Purines, pyrimidines, and amino acid level have gained attention recently as potential determinants of mental disorders. However, eating disorders patients (ED) have not been yet appropriately studied, especially subjects with coexisting mood disorders. This paper examines the serum level of nucleotide catabolites and plasma amino acids in eating disorders with hyperphagia, with and without Major Depressive Disorder (MDD). Samples were taken from adult persons suffering from eating disorders (two forms: simple obesity and binge eating disorder) with MDD ($n=20$) and without ($n=17$). Serum nucleotides and plasma amino acids concentrations were analyzed with high-performance liquid chromatography-mass spectrometry. The nucleotides metabolite in MDD patients had a significantly ($p<0.05$) lower uridine. Among MDD patients with ED significantly ($p<0.05$) higher levels of asparagine, glutamine, proline, and arginine were found as compared to the control group. This study demonstrated differences in nucleotide metabolite and amino acid pattern in depression patients with eating disorders. This may be relevant to the mechanisms and may help identify biomarkers.

ARTICLE HISTORY

Received 9 December 2021
Accepted 10 January 2022

KEYWORDS

Nucleotide catabolites; nucleotides; amino acids; major depressive disorder; eating disorder; mass spectrometry; clinical correlations

Introduction

Different forms of eating disorders (ED) frequently comorbid with Major Depressive Disorder (MDD). It is a relatively common problem and coexistence of both conditions potentially increases their severity and extends chronicity.^[1,2] Testing the full pool of nucleotides and amino acid will expand the knowledge related to the biological determinants of both disorders. In our first paper, we focused on eating problems and identified that patients with binge eating disorders (BED) compared to subjects with

Table 1. Basic data for MDD patients and no MDD group.

| | MDD mean (SD) N=20 | No MDD mean (SD) N=17 |
|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| Age, years, | 44.7 (9.8) | 51.2 (13.1) |
| Sex (<i>n</i>) | | |
| Female | 13 | 11 |
| Male | 7 | 6 |
| BMI (kg/m ²) | 42.9 ± 5.2 | 44.1 ± 3.6 |

MDD=Major depressive disorder; SD=standard deviation; BMI=body mass index.

simple obesity (SO) had changes in concentration. They had lower uridine and hypoxanthine to creatinine ratio compared to the control group. Also, their concentrations of glutamic acid, leucine, isoleucine and the whole branched-chain amino acids group as well as 1-methylnicotinamide was lower, while citrulline was increased.^[3]

This study is an extension and a follow-up of the previous research, this time concerned with mood. Mood is potentially an additional factor which modulates the metabolic pattern. The tendency to not perceive the problem or even to dissimulate laboratory tests can objectify the diagnosis. Moreover, available therapeutic interventions are only partially effective. An appropriate diet that contributes to maintain proper homeostasis seems to be a promising strategy which enhances therapy of both diseases. Despite these indications, according to our best knowledge, studies on the level of catabolites of nucleotides and amino acids in ED patients, considering also MDD, have not yet appeared.

Materials and methods

Participants

Thirty-seven patients (Table 1) were consecutively recruited from the Department of General, Endocrine and Transplant Surgery, Medical University of Gdansk in Poland from September 2016 to July 2019. Participants were adult clinic patients with two form of ED (SO and BED) with MDD (*n* = 20) and without MDD (*n* = 17) as controls. The study was approved by the Ethics Committee of the Medical University of Gdańsk (consent NKBBN/353/2016). The exclusion criteria will be the presence of the following mental disorders: severe depressive episodes, psychotic disorders, coexisting addictions to psychoactive substances, mental retardation, and psychotropic intervention. We've obtained informed written consent for including them in the test as well as basic clinical data.

Psychiatric diagnosis

The diagnosis of depression episode and BED was based on the Psychiatric Society Diagnostics and Statistical Handbook of Mental Disorders, 5th

edition DSM-5. SO patients had Body Mass Index (BMI) >30.0 [weight (kilogram)/height (metre)²].

Nucleotide metabolites and amino acids analyses method

Serum samples were frozen in liquid nitrogen immediately after collection, extracted with 1.3 M HClO₄ (1:1 volume ratio), and centrifuged (20,000 g/10 min/4 °C) to assess nucleotide metabolite concentration. The supernatants were collected and a 3 M K₃PO₄ solution was used to adjust the pH to 6.0–6.5. Samples were centrifuged at (20,000 g/10 min/4 °C) after 15 minutes on ice. The supernatants were analyzed using high-performance liquid chromatography (HPLC).^[4]

The plasma concentration of amino acids in collected samples was determined using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS).^[5] A Surveyor LC system was used in connection with a TSQ Vantage Triple-Stage Quadrupole mass spectrometer for the study. A 50 × 2 mm Synergi Hydro-RP 100 column was used to achieve chromatographic separation. Individual amino acids and IS were identified and validated using molecular weights, fragmentation patterns, and chromatographic retention times that were similar.

Statistical analyses

The statistical analysis was performed using Statistica StatSoft Inc. Poland, Version 13.3. The Mann Whitney test was used for comparisons between two groups. A *p*-value <0.05 was considered as a significant difference.

Results

In the purine and pyrimidine derivatives, depression patients had a significant lower uridine concentration compared to controls (Table 2). Among amino acids pattern, depression patients have higher concentrations of asparagine, glutamine, proline and arginine when compared to the control group. Concentration of: betaine, threonine, γ -aminobutyric acid, tyrosine, tyrosine/large neutral amino acids (LNAA) index, and serine/glycine index tend to be higher in depression, but did not reach statistical significance (Table 2).

Discussion

Our results showed that the serum level of uridine in MDD patients is lower compared to the controls. This phenomenon can be explained in

Table 2. Concentrations of purine and pyrimidine derivatives (serum level) and amino acids (plasma level) in MDD patients and no MDD group.

| | MDD mean (SD) N=20 | No MDD mean (SD) N=17 | <i>p</i> |
|--------------------------|--------------------|-----------------------|----------|
| URIC ACID | 449.64 ± 128.81 | 475.53 ± 82.46 | 0.39 |
| CREATININE | 7.50 ± 1.68 | 7.04 ± 1.81 | 0.35 |
| HYPOXANTHINE | 4.60 ± 2.57 | 4.71 ± 4.29 | 0.57 |
| URIDINE | 2.46 ± 0.92 | 4.88 ± 5.00 | *0.02 |
| HYPOXANTHINE: CREATININE | 0,63 ± 0,39 | 0.67 ± 0.50 | 0.94 |
| TAURINE | 30.05 ± 36.12 | 13.45 ± 14.61 | 0.12 |
| ASPARTIC ACID | 4.12 ± 6.43 | 4.9 ± 5.7 | 0.62 |
| ASPARAGINE | 74.03 ± 81.19 | 20.20 ± 24.35 | *0.04 |
| SERINE | 38.46 ± 21.22 | 33.94 ± 27.55 | 0.42 |
| GLYCINE | 78.91 ± 90.69 | 102.27 ± 90.00 | 0.19 |
| GLUTAMINE | 342.76 ± 116,26 | 277.87 ± 93,96 | *0.05 |
| BETAINA | 24.85 ± 9.84 | 19.22 ± 8.20 | 0.06 |
| GLUTAMIC ACID | 16.14 ± 10.87 | 24.89 ± 33.07 | 0.76 |
| ALANINE | 74.33 ± 53.17 | 60.33 ± 41.23 | 0.27 |
| THREONINE | 49.33 ± 33.04 | 36.08 ± 22.74 | 0.05 |
| PROLINE | 132.47 ± 125.86 | 83.11 ± 35.57 | *0.03 |
| CYSTATHIONINE | 37.52 ± 69.89 | 52.54 ± 82.09 | 0.76 |
| BETA ALANINA | 15.56 ± 11.13 | 12.93 ± 11.03 | 0.40 |
| VALINE | 142.32 ± 48.19 | 121.24 ± 42.67 | 0.18 |
| L2AMINO BUTYRIC ACID | 11.82 ± 11.14 | 13.99 ± 19.35 | 0.98 |
| GAMMA AMINO BUTYRIC ACID | 49.61 ± 21.47 | 38.84 ± 14.37 | 0.18 |
| METHIONINE | 10.76 ± 13.40 | 7.17 ± 6.50 | 0.27 |
| PHENYLALANINE | 47.35 ± 23.46 | 38.66 ± 15.97 | 0.34 |
| 3METHYL L HISTIDINE | 4.65 ± 6.08 | 4.60 ± 5.02 | 0.57 |
| ORNITINE | 29.44 ± 17.22 | 32.87 ± 16.00 | 0.32 |
| TYROSINE | 56.11 ± 28.61 | 41.09 ± 18.17 | 0.12 |
| HISTIDINE | 35.23 ± 20.60 | 31.30 ± 15.68 | 0.53 |
| 1METHYL L HISTIDINE | 1.59 ± 1.09 | 1.45 ± 0.90 | 0.57 |
| LYSINE | 73.74 ± 36.07 | 63.16 ± 19.35 | 0.66 |
| LEUCINE | 81.40 ± 52.09 | 72.00 ± 21.37 | 0.64 |
| ARGININE | 61.74 ± 29.60 | 44.19 ± 15.78 | *0.04 |
| CITRULINE | 4.21 ± 5.18 | 3.50 ± 3.33 | 0.78 |
| HOMOARGININE | 54.64 ± 18.60 | 48.22 ± 15.26 | 0.32 |
| L NMMA | 0.41 ± 0.48 | 0.45 ± 0.41 | 0.58 |
| ADMA | 0.69 ± 0.73 | 0.59 ± 0.49 | 0.89 |
| SDMA | 0.88 ± 0.69 | 0.64 ± 0.49 | 0.28 |
| TRYPHTOPHAN | 29.69 ± 19.71 | 24.68 ± 11.23 | 0.51 |
| LNAA | 354.47 ± 198.68 | 303.08 ± 90.60 | 0.46 |
| TRP:LNAA | 8.39 ± 3.20 | 8.13 ± 2.92 | 0.92 |
| BCAA | 251.01 ± 151.78 | 223.32 ± 68.25 | 0.51 |
| TRP:BCAA | 11.971 ± 4.57 | 11.23 ± 4.47 | 0.77 |
| PHENYLOALANINE :TYROSINE | 0.920 ± 0.38 | 1.05 ± 0.48 | 0.35 |
| TYROSINE:PHENYLOALANINE | 1.249 ± 0.45 | 1.17 ± 0.61 | 0.35 |
| TYROSINE / LNAA | 0.158 ± 0.04 | 0.14 ± 0.05 | 0.09 |
| GLUTAMINE/ GLUTAMIC ACID | 49.43 ± 60.55 | 70.84 ± 133.07 | 0.96 |
| SERINE/GLYCINE | 2.17 ± 3.35 | 1.08 ± 2.42 | 0.063 |
| CITRULINE/ ARGININE | 0.08 ± 0.09 | 0.07 ± 0.06 | 0.66 |

BCAA = branched-chain amino acids; LNAA = large neutral amino acids (valine, leucine, isoleucine, tyrosine, and phenylalanine); L-NMMA = mono-L-methylarginine; SD = standard deviation; SDMA = symmetric dimethylarginine; TRP:BCAA = plasma ratio of tryptophan to the sum of other branched-chain amino acids; TRP; TRP:LNAA = plasma ratio of tryptophan to the sum of other large neutral amino acids.

**p* < 0.05.

several ways. Firstly: plasma uridine levels are elevated during fasting and drop rapidly in the postprandial state, which was confirmed when tested on mice, rats and also humans.^[6] MDD patients with ED are characterized by large fluctuations in eating states, between periods of starvation and

emotional gluttony. This explanation does not depend on type of the diet. Secondly: it was proven in healthy volunteers that a high carbohydrate diet results in reduced plasma uridine level, with stable hypoxanthine levels.^[7] High supply of refined carbohydrates and sugar is a common pattern when it comes to patients with MDD.^[8] Thirdly, changes in serum level of hypoxanthine, xanthine, and uridine may be inversely related to adenylate energy charge. The decrease in uridine (and the increase in some amino acids) may be due to lack of movement and decreased physical activity of patients with MDD.

Previous studies show that changes in dopaminergic, serotonergic, noradrenergic, glutamatergic and γ -amino-butyric acid (GABA-ergic) systems are possibly correlated with MDD.^[9–13] In quite a few studies, increased glutamate levels in MDD were observed^[14–18] Mauri et al.^[14] and Pinto et al.^[16] also show this phenomenon in naïve patients (exactly as in our study), which indicates that glutamate levels may be increased in patients because of MDD itself. Although glutamine has no neurotransmitter action, it is a main precursor of two neurotransmitters: excitatory glutamate^[19,24] and inhibitory GABA.^[20] Modification in glutamate-related signaling may be involved in MDD psychopathology. Some studies reported that the activity of glutamine synthetase, a glutamate degrading enzyme, is decreased in the anterior cingulate of patients with MDD.^[21] To the best of our knowledge, no study compared the amino acid pool of ED patients, with and without MDD. It is worth noting that in ED associated with obesity and overeating, researchers perceive aberrant fronto-striatal glutamatergic signaling.^[25] This result suggests disruption in glutaminergic transmission in MDD patients with ED and interpretation should be cautious.

Asparagine has excitatory activity in the central nervous system; increased levels of excitatory amino acids can lead to selective neuronal loss and may be involved in many chronic neurological disorders.^[26] Besides, asparagine participates in the biosynthesis of purines and pyrimidines. Some papers^[22,27] reported significantly decreased plasma asparagine levels in patients with treatment-resistant depression, one paper^[23] did not confirm differences between control and MDD patients, maybe because small number of subjects. Only Pinto et al.^[16] reported higher plasma asparagine levels in MDD patients, which is consistent with our results. The problem requires further investigations.

Arginine is a precursor of several signaling molecules, each of which may play differential part in the pathogenesis of MDD.^[28] As a precursor of nitric oxide (NO), it affects levels of dopamine, GABA, and glutamate in prefrontal cortex of brain.^[29,30] Decreased production of NO may be related to the diminished extra cellular levels of L-arginine and low transmembrane transport capacity of this amino acid induced by MDD.^[16] They

reported significantly decreased arginine levels^[16] which is inconsistent with the result of our study. This problem needs further analysis.

Non-essential proline can modulate the function of glutamic acid decarboxylase and the glutamic acid itself, but is not associated with neurotransmitter. Proline is a common food ingredient in the human diet. Increased intake of food in binge eating and obesity could be the reason of higher serum levels. Elevated serum levels of proline are also observed in obese adults.^[31,32]

Limitations

Small population may interfere with the validity of the results due to random effects. Circulating purines and amino acids levels can be influenced by nutrition, so this diagnostic modality for MDD may be limited on the investigated population. Thus, it may be imprudent to generalize these findings. Further studies on larger and more homogenous patient cohorts (f.e. patients with SO only) are needed to draw definitive conclusions.

Summary

The presented paper is first report that addresses changes in plasma concentrations of amino acids and nucleotide derivatives in ED patients, with and without MDD. While conducted on comparatively inconsiderable group of patients, our results highlight value of metabolic pattern analysis in patients with ED with mental illnesses like depression. Further studies are necessary to identify correlation between specific metabolic abnormality and clinical presentation.


Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

ORCID

Joanna Peplińska-Miąskowska  <http://orcid.org/0000-0002-1124-7514>

Hubert Wichowicz  <http://orcid.org/0000-0002-2631-0539>

Ryszard Smoleński  <http://orcid.org/0000-0002-0190-9414>

Łukasz Kaska  <http://orcid.org/0000-0003-2488-9943>

References

- [1] Herpertz-Dahlmann, B. Adolescent Eating Disorders: Update on Definitions, Symptomatology, Epidemiology, and Comorbidity. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **2015**, *24*, 177–196. DOI: [10.1016/j.chc.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.08.003).

- [2] Puccio, F.; Fuller-Tyszkiewicz, M.; Ong, D.; Krug, I. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Longitudinal Relationship between Eating Pathology and Depression. *Int. J. Eat. Disord.* **2016**, *49*, 439–454. DOI: [10.1002/eat.22506](https://doi.org/10.1002/eat.22506).
- [3] Peplinska-Miaskowska, J.; Wichowicz, H.; Smolenski, R. T.; Jablonska, P.; Kaska, L. Comparison of Plasma Nucleotide Metabolites and Amino Acids Pattern in Patients with Binge Eating Disorder and Obesity. *Nucleos. Nucleot. Nucl. Acids.* **2021**, *40* (1), 32–42. DOI: [10.1080/15257770.2020.1825733](https://doi.org/10.1080/15257770.2020.1825733).
- [4] Smolenski, R. T.; Lachno, D. R.; Ledingham, S. J. M.; Yacoub, M. H. Determination of Sixteen Nucleotides, Nucleosides and Bases Using High-Performance Liquid Chromatography and Its Application to the Study of Purine Metabolism in Hearts for Transplantation. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* **1990**. DOI: [10.1016/S0378-4347\(00\)82125-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(00)82125-8).
- [5] Olkowicz, M.; Debski, J.; Jablonska, P.; Dadlez, M.; Smolenski, R. T. Application of a New Procedure for Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Profiling of Plasma Amino Acid-Related Metabolites and Untargeted Shotgun Proteomics to Identify Mechanisms and Biomarkers of Calcific Aortic Stenosis. *J. Chromatogr. A.* **2017**, *1517*, 66–78. DOI: [10.1016/j.chroma.2017.08.024](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.08.024).
- [6] Deng, Y.; Wang, Z. V.; Gordillo, R.; An, Y.; Zhang, C.; Liang, Q.; Yoshino, J.; Cautivo, K. M.; De Brabander, J.; Elmquist, J. K.; et al. An Adipo-Biliary-Uridine Axis That Regulates Energy Homeostasis. *Science.* **2017**, *355*, 6330. DOI: [10.1126/science.aaf5375](https://doi.org/10.1126/science.aaf5375).
- [7] Stene, R.; Spector, R. Effect of a 400-Kilocalorie Carbohydrate Diet on Human Plasma Uridine and Hypoxanthine Concentrations. *Biochem. Med. Metab. Biol.* **1987**, *38* (1), 44–46. DOI: [10.1016/0885-4505\(87\)90060-0](https://doi.org/10.1016/0885-4505(87)90060-0).
- [8] Popa, T. A.; Ladea, M. Nutrition and Depression at the Forefront of Progress. *J. Med. Life.* **2012**, *5* (4), 414–419.
- [9] Charney, D. S.; Manji, H. K. *Life Stress, Genes, and Depression: Multiple Pathways Lead to Increased Risk and New Opportunities for Intervention*. Science’s STKE: Signal Transduction Knowledge Environment. **2004**. 6; 2004, (225). DOI: [10.1126/stke.2252004re5](https://doi.org/10.1126/stke.2252004re5).
- [10] Hashimoto, K. Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Brain Res. Rev.* **2009**, *61*, 105–123. DOI: [10.1016/j.brainres-rev.2009.05.005](https://doi.org/10.1016/j.brainres-rev.2009.05.005).
- [11] Hasler, G. Pathophysiology of Depression: Do We Have Any Solid Evidence of Interest to Clinicians? *World Psychiatry* **2010**, *9*, 155–161. DOI: [10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x](https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x).
- [12] Ogawa, S.; Kunugi, H. Inhibitors of Fatty Acid Amide Hydrolase and Monoacylglycerol Lipase: New Targets for Future Antidepressants. *Curr. Neuropharmacol.* **2015**, *13* (6), 760–775. DOI: [10.2174/1570159x13666150612225212](https://doi.org/10.2174/1570159x13666150612225212).
- [13] Pehrson, A. L.; Sanchez, C. Altered γ -Aminobutyric Acid Neurotransmission in Major Depressive Disorder: A Critical Review of the Supporting Evidence and the Influence of Serotonergic Antidepressants. *DDDT.* **2015**, *19*, 603–624. DOI: [10.2147/DDDT.S62912](https://doi.org/10.2147/DDDT.S62912).
- [14] Mauri, M. C.; Ferrara, A.; Boscati, L.; Bravin, S.; Zamberlan, F.; Alecci, M.; Invernizzi, G. Plasma and Platelet Amino Acid Concentrations in Patients Affected by Major Depression and under Fluvoxamine Treatment. *Neuropsychobiology.* **1998**, *37*, 124–129. DOI: [10.1159/000026491](https://doi.org/10.1159/000026491).
- [15] Mitani, H.; Shirayama, Y.; Yamada, T.; Maeda, K.; Ashby, C. R.; Kawahara, R. Correlation between Plasma Levels of Glutamate, Alanine and Serine with Severity of Depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* **2006**, *30* (6), 1155–1158. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2006.03.036](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.036).

- [16] Pinto, V. L. M.; De Souza, P. F. C.; Brunini, T. M. C.; Oliveira, M. B.; Moss, M. B.; Siqueira, M. A. D. S.; Ferraz, M. R.; Mendes-Ribeiro, A. C. Low Plasma Levels of L-Arginine, Impaired Intraplatelet Nitric Oxide and Platelet Hyperaggregability: Implications for Cardiovascular Disease in Depressive Patients. *J. Affect. Disord.* **2012**, *140* (2), 187–92. DOI: [10.1016/j.jad.2012.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.008).
- [17] Woo, H. I.; Chun, M. R.; Yang, J. S.; Lim, S. W.; Kim, M. J.; Kim, S. W.; Myung, W. J.; Kim, D. K.; Lee, S. Y. Plasma Amino Acid Profiling in Major Depressive Disorder Treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *CNS Neurosci. Ther.* **2015**, *21* (5), 417–424. DOI: [10.1111/cns.12372](https://doi.org/10.1111/cns.12372).
- [18] Xu, H. B.; Fang, L.; Hu, Z. C.; Chen, Y. C.; Chen, J. J.; Li, F. F.; Lu, J.; Mu, J.; Xie, P. Potential Clinical Utility of Plasma Amino Acid Profiling in the Detection of Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res.* **2012**, *200*, (2-3), 1054–1057. DOI: [10.1016/j.psychres.2012.05.027](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.027).
- [19] Bradford, H. F.; Ward, H. K.; Sandberg, M. Kinetic Properties of Glutaminase from Cerebral Cortex. *Neurochem. Res.* **1984**, *9* (6), 751–775. DOI: [10.1007/BF00965663](https://doi.org/10.1007/BF00965663).
- [20] Hertz, L.; Gibbs, M. E.; O'Dowd, B. S.; Sedman, G. L.; Robinson, S. R.; Syková, E.; Hajek, I.; Heritz, E.; Liang, P.; Rong, H.; et al. Astrocyte-Neuron Interaction during One-Trial Aversive Learning in the Neonate Chick. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1996**, *20* (3), 537–551. DOI: [10.1016/0149-7634\(95\)00020-8](https://doi.org/10.1016/0149-7634(95)00020-8).
- [21] Beasley, C. L.; Pennington, K.; Behan, A.; Wait, R.; Dunn, M. J.; Cotter, D. Proteomic Analysis of the Anterior Cingulate Cortex in the Major Psychiatric Disorders: Evidence for Disease-Associated Changes. *Proteomics.* **2006**, *6*, 3414–3425. DOI: [10.1002/pmic.200500069](https://doi.org/10.1002/pmic.200500069).
- [22] Pu, J.; Liu, Y.; Zhang, H.; Tian, L.; Gui, S.; Yu, Y.; Chen, X.; Chen, Y.; Yang, L.; Ran, Y.; et al. An Integrated Meta-Analysis of Peripheral Blood Metabolites and Biological Functions in Major Depressive Disorder. *Mol. Psychiatry.* **2020**, *26*, 4265–4276. DOI: [10.1038/s41380-020-0645-4](https://doi.org/10.1038/s41380-020-0645-4).
- [23] Maes, M.; Verkerk, R.; Vandoolaeghe, E.; Lin, A.; Scharpé, S. Serum Levels of Excitatory Amino Acids, Serine, Glycine, Histidine, Threonine, Taurine, Alanine and Arginine in Treatment-Resistant Depression: Modulation by Treatment with Antidepressants and Prediction of Clinical Responsivity. *Acta Psychiatr. Scand.* **1998**, *97* (4), 302–308. DOI: [10.1111/j.1600-0447.1998.tb10004.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1998.tb10004.x).
- [24] Tapia, R.; Gonzalez, R. M. Glutamine and Glutamate as Precursors of the Releasable Pool of Gaba in Brain Cortex Slices. *Neurosci. Lett.* **1978**. DOI: [10.1016/0304-3940\(78\)90029-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(78)90029-0).
- [25] Naaijen, J.; Lythgoe, D. J.; Amiri, H.; Buitelaar, J. K.; Glennon, J. C. Fronto-Striatal Glutamatergic Compounds in Compulsive and Impulsive Syndromes: A Review of Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2015**, *52*, 74–88. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2015.02.009](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.009).
- [26] Meldrum, B. S. Drugs Acting on Amino Acid Neurotransmitters. *Adv. Neurol.* **1986**, *43*, 687–706.
- [27] Ogawa, S.; Koga, N.; Hattori, K.; Matsuo, J.; Ota, M.; Hori, H.; Sasayama, D.; Teraishi, T.; Ishida, I.; Yoshida, F.; et al. Plasma Amino Acid Profile in Major Depressive Disorder: Analyses in Two Independent Case-Control Sample Sets. *J. Psychiatr. Res.* **2018**, *96*, 23–32. DOI: [10.1016/j.jpsychires.2017.09.014](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.09.014).
- [28] Heiberg, I. L.; Wegener, G.; Rosenberg, R. Reduction of CGMP and Nitric Oxide Has Antidepressant-like Effects in the Forced Swimming Test in Rats. *Behav. Brain Res.* **2002**, *134* (1-2), 479–484. DOI: [10.1016/S0166-4328\(02\)00084-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00084-0).

- [29] Baker, G. B.; Hallak, J. E. C.; Dillullo, A. F.; Burbach, L.; Dursun, S. M. Amino Acids in Schizophrenia – Glycine, Serine and Arginine. In: *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders*. Vol. I. **2011**, p. 253–262. DOI: [10.1007/978-94-007-0837-2_11](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0837-2_11).
- [30] Bernstein, H.-G.; Bogerts, B.; Keilhoff, G. The Many Faces of Nitric Oxide in Schizophrenia. A Review. *Schizophr. Res.* **2005**, 78, 69–86. DOI: [10.1016/j.schres.2005.05.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.019).
- [31] Li, Q.; Gu, W.; Ma, X.; Liu, Y.; Jiang, L.; Feng, R.; Liu, L. Amino Acid and Biogenic Amine Profile Deviations in an Oral Glucose Tolerance Test: A Comparison between Healthy and Hyperlipidaemia Individuals Based on Targeted Metabolomics. *Nutrients*. **2016**, 8 (6): 379. DOI: [10.3390/nu8060379](https://doi.org/10.3390/nu8060379).
- [32] Newgard, C. B.; An, J.; Bain, J. R.; Muehlbauer, M. J.; Stevens, R. D.; Lien, L. F.; Haqq, A. M.; Shah, S. H.; Arlotto, M.; Slentz, C. A. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature That Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metab.* **2009**, 9 (4):311–26. DOI: [10.1016/j.cmet.2009.02.002](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002).