



UNIwersytet JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Lekarski

**Ocena rozprawy doktorskiej**

**mgr Joanny Barbary Peplińskiej-Miąskowskiej,**

**pt. „Poziom aminokwasów i nukleotydów w zaburzeniu z napadami objadania się”**

**Promotor: dr hab. Hubert Wichowicz**

**Klinika Psychiatrii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny**

Otyłość jest problemem interdyscyplinarnym. Jej przyczyny i konsekwencje dotyczą wszystkich sfer funkcjonowania człowieka: zdrowotnej, psychicznej, interpersonalnej, zawodowej. Wyniki badania *Global Burden of Disease 2010* sugerują, że zarówno otyłość, jak i zaburzenia psychiczne należą do najważniejszych problemów zdrowotnych współczesności, a ich współwystępowanie może stanowić poważne zagrożenie dla pacjentów. Wiele danych wskazuje, iż otyłość współwystępuje z takimi chorobami charakteryzującymi się zaburzeniami nastroju, jak depresja czy choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD). U chorych na otyłość i zaburzenia afektywne leczenie często jest mniej skuteczne niż u pacjentów z prawidłową masą ciała. Szczególną grupą pacjentów otyłych są osoby cierpiące na kompulsywne objadanie się (*binge eating disorder*, BED) Jak wynika z badań, pacjenci z diagnozą BED częściej chorują na otyłość znacznego stopnia niż

osoby bez tego zaburzenia, mają wcześniejszy początek wystąpienia nadwagi i stosowania diet odchudzających, jak również poważniejszą psychopatologię (m.in. depresję, uzależnienie od substancji psychoaktywnych, czy inne problemy emocjonalne).

Z powyższych względów temat badawczy podjęty przez mgr Joannę Barbarę Peplińską-Miąskowską, która za cel obrała sobie ocenę nawyków żywieniowych oraz puli aminokwasowej i poziomu osoczowego nukleotydów u pacjentów otyłych z diagnozą BED w porównaniu do otyłych niespełniających kryteriów BED, należy uznać za aktualny i trafny; dający szansę uzupełnienia luki w dostępnej wiedzy oraz potencjalnie mający znaczenie dla praktyki klinicznej.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska została sporządzona w oparciu o cykl czterech publikacji - w tym: 2 prac oryginalnych, jednego artykułu poglądowego oraz jednej monografii naukowej. Prace oryginalne zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych, znajdujących się na liście filadelfijskiej, posiadających wskaźnik *Impact Factor* oraz punktację Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego. Suma punktów wszystkich prac wchodzących w skład rozprawy wg listy MEiN wynosi 89, a łączny *Impact Factor* liczy: 2.762.

W artykule poglądowym: *„Potencjalny wpływ wybranych składników diety na stan psychiczny”*, (Neuropsychiatria. Przegl. Klin. 2017, vol. 9, nr 3, s 101-107) oraz monografii: *„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 : cz. II. Młodzi Naukowcy, 2019, s. 130-136) Doktorantka skupiła się na ogólnej ocenie stanu psychicznego i nieprawidłowych nawykach żywieniowych pacjentów otyłych z diagnozą BED - zarówno w świetle obecnej wiedzy (artykuł poglądowy) , jak i w świetle uzyskanych wyników badań własnych, będących częścią projektu doktorskiego (monografia). Z kolei praca oryginalna *„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), dotyczy oznaczenia puli aminokwasowej i nukleotydów u pacjentów z BED, w porównaniu do osób otyłych bez diagnozy BED i – co warto podkreślić – ma pionierski charakter. Druga praca oryginalna – „*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) stanowi natomiast rezultat badań puli aminokwasowej i nukleotydów u otyłych pacjentów (zarówno z diagnozą BED, jak i bez niej), u których zdiagnozowano współwystępowanie zaburzeń depresyjnych w porównaniu do osób z otyłością, ale bez depresji. Ponownie warto podkreślić, że również i ta praca jest pierwszym tego typu doniesieniem na Świecie.

Wspomniane publikacje mają wieloautorski charakter. Mgr Joanna Barbara Peplińska-Miąskowska jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach. Jej wkład w ich powstanie jest znaczący, co znajduje potwierdzenie w oświadczeniach współautorów, którzy zgodnie wyrażają opinię, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. prac wykazuje indywidualny wkład doktorantki przy opracowywaniu koncepcji badania, wykonywaniu części eksperymentalnej, a także opracowaniu i interpretacji wyników badań.

Sama rozprawa doktorska posiada wymagany dla tej formy pracy doktorskiej układ. Ogółem ma ona 38 stron, nie licząc załączonych pełnych tekstów wyżej wymienionych publikacji naukowych. Zamieszczony na pierwszej stronie rozprawy spis treści świadczy o logicznym, jej zaplanowaniu, a wykaz skrótów niewątpliwie ułatwia lekturę. Streszczenie pracy w języku angielskim jest identyczne pod względem treści i objętości z polską częścią konspektu. Całość konspektu doktorskiego napisana jest syntetycznie i odzwierciedla w odpowiedni sposób treść cyklu prac składających się na przedłożony do oceny doktorat.

Wstęp napisano zwięźle i klarownie, pozostaje jednak wrażenie niedoboru istotnych informacji. Moim zdaniem, brakuje danych epidemiologicznych, dotyczących obecnego

rozpowszechnienia otyłości oraz trendów dotyczących zwiększania się jej rozpowszechnienia w Polsce, Europie, czy na Świecie. W sposób bardzo powierzchowny omówiono czynniki prowadzące do objadania się, czy też powiązanie pomiędzy aminokwasami i nukleotydami, a regulacją głodu i sytości lub też stanem emocjonalnym. Poza tym, doktorantka pisząc o powiązaniu otyłości i BED z chorobami psychicznymi nie wspomina o chorobie dwubiegunowej, w której objadanie się i otyłość są zjawiskami niezwykle częstymi oraz typowymi, ani też nie podaje liczbowych wskaźników współwystępowania BED z zaburzeniami psychicznymi.

W Rozdziale „Materiał i metody” doktorantka opisała w sposób szczegółowy kryteria diagnostyczne zastosowane w części badawczej projektu doktorskiego, z w uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia z badania, przedstawieniem metodologii oznaczeń biochemicznych oraz charakterystyką kwestionariuszowych narzędzi badawczych. Umieściła również niezbędne informacje dotyczące zgody Komisji Bioetycznej. Do ww. rozdziału mam następujące uwagi i zastrzeżenia:

- Zastanowienie i potrzebę uzasadnienia budzi ostatnie kryterium wykluczenia z badania, jakim było leczenie chorób serca za pomocą elementów metalowych.
- Niedociągnięcie formalne stanowi ponadto fakt, iż dopiero z opisu analizy laboratoryjnej aminokwasów i nukleotydów, niejako przy okazji, dowiadujemy się, że grupę objętą badaniem stanowili pacjenci zakwalifikowani do zabiegu bariatrycznego – informacja na ten temat powinna znaleźć się w opisie grupy badawczej, albo – najlepiej – zawarta być powinna w treści celów badawczych lub tytule rozprawy doktorskiej, ze względu na to, że osoby z kwalifikacją do zabiegu bariatrycznego stanowią specyficzną podgrupę chorych z otyłością.
- Opis zastosowanych w rozprawie doktorskiej metod statystycznych jest zbyt minimalistyczny. Autorka powinna zamieścić informacje na temat kryteriów doboru metod statystycznych -np. w zależności od rozkładu normalnego, czy kategorii danych. Same metody statystyczne

zastosowane przez doktorantkę mają bardzo podstawowy charakter. W przypadku braku zastosowania zaawansowanych statystyk sytuację taką powinno się wyjaśnić i uzasadnić.

W rozdziale „Wyniki” znalazły się wszystkie najważniejsze informacje pochodzące z analogicznych sekcji publikacji składających się na cykl doktorski, a rozdział „Wnioski” stanowi logiczną i adekwatną rekapitulację oraz interpretację uzyskanych rezultatów.

Jak wynika z badań Doktorantki, opublikowanych w ramach monografii naukowej codzienną dietę osób z BED cechuje przede wszystkim wysoka ilość spożywanego tłuszczu i węglowodanów, z dużym odsetkiem nasyconych kwasów tłuszczowych i cukrów, a niskim spożyciem białka, stanowiącym poniżej 10% energii ogółem. Ponadto głównym źródłem białka i aminokwasów u osób z BED i otyłością okazują się być składniki pokarmowe bogate w leucynę, izoleucynę, walinę, argininę i kwas glutaminowy. W aspekcie zachowań związanych z odżywianiem badana grupa odznaczała się wysokim odsetkiem osób jedzących pod wpływem emocji (70%), a także odznaczających się brakiem kontroli nad spożywanym posiłkiem (80%). Niestety znaczenie powyższych wyników istotnie pomniejsza fakt, że pomimo, iż w cytowanej części projektu znalazła się grupa porównawcza – pacjentów z otyłością ale bez BED, to nie dokonano statystycznego porównania ww. aspektów z grupą kontrolną. Nie wiemy zatem na ile ww. cechy są swoiste dla osób z BED i otyłością, a na ile dotyczą generalnie osób otyłych. Istotnym brakiem cytowanej pracy jest ponadto przedstawienie „surowych” wyników w skali HADS dla obydwu grup bez analizy statystycznej, która mogła by pokazać czy realnie istotnie grupy te różniły się odsetkiem i nasileniem objawów depresyjnych i/lub lękowych.

W kolejnych dwóch, pionierskich pracach oryginalnych autorka wykazała, że:

- Pacjenci z otyłością i BED, w porównaniu do otyłych bez diagnozy BED wyróżniali się istotnie statystycznie niższym stężeniem kwasu glutaminowego, leucyny, izoleucyny,

aminokwasów rozgałęzionych, urydyny, wskaźnika urydyna/hipoksantyna czy 1-metylonikatynamidu oraz istotnie statystycznie wyższym stężeniem cytruliny we krwi.

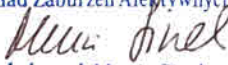
- Osoby otyłe z zaburzeniami depresyjnymi, w porównaniu do otyłych bez depresji odznaczały się istotnie statystycznie niższym poziomem urydyny oraz wyższym asparaginy, glutaminy, proliny, i argininy.

Niestety ze względu na bardzo małą liczebność objętych badaniem grup (20 osób z diagnozą otyłości i BED oraz 17 osób w grupie kontrolnej) , uzyskane wyniki można uznać jedynie za pilotażowe i stanowiące wstęp do badań na bardziej reprezentatywnych, liczbowo większych, grupach chorych. Nie zmienia to faktu, że pomimo powyższych limitacji, uzyskane przez Doktorantkę wyniki pozwalają na sformułowanie wstępnych, ale istotnych z punktu widzenia postępowania klinicznego wniosków i zaleceń. Doktorantka konkluduje, że istotne, w tworzeniu zaleceń dietetycznych dla pacjentów otyłych z BED, jest skupienie się na prawidłowym stosunku spożycia białek (ze szczególnym uwzględnieniem argininy, leucyny, izoleucyny oraz aminokwasów rozgałęzionych) do pozostałych makroskładników w dobowej diecie. Poza dostarczeniem odpowiednio dobranych składników pokarmowych, taka dieta może przyczynić się bowiem do podniesienia poziomu hormonów obniżających apetyt, a co za tym idzie zwiększyć efektywności leczenia otyłości związanej z BED .

Na koniec mam uwagi dotyczące samych celów badawczych. Po pierwsze cele przedstawione w streszczeniu różnią się nieco od tych zawartych w konspekcie doktorskim. W tym pierwszym przypadku w dalszej części celów Doktorantka pisze o chęci zbadania związków pomiędzy stężeniami aminokwasów i nukleotydów a obrazem klinicznym BED i współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi. W konspekcie natomiast mowa jest już tylko o związku pomiędzy stężeniami aminokwasów i nukleotydów a obrazem klinicznym BED, a kwestią odrębną staje się ocena stanu psychicznego. Bez względu na to którą wersję celów badawczych weźmiemy pod uwagę to należy stwierdzić że nie zostały one w pełni osiągnięte. Trudno doszukać się w rozprawie szczegółowych

analiz, czy opisów zależności pomiędzy obrazem klinicznym BED – jego poszczególnymi wariantami, a uzyskanymi wynikami laboratoryjnymi. Takowych związków nie zbadano również w odniesieniu do zaburzeń, czy objawów depresyjnych (przypominam, że w pracy dotyczącej zmian w zakresie stężeń aminokwasów i nukleotydów u pacjentów z depresją lub nie, samo BED nie było brane pod uwagę jako czynnik analizowany pod względem wpływu na uzyskane wyniki). Jeżeli weźmiemy pod uwagę drugą wersję celów badawczych to rozprawa nie zawiera „oceny stanu psychicznego” pacjentów z BED i otyłością (co wymagało by zastosowania większej ilości narzędzi badawczych), a jedynie bardzo podstawowe informacje dotyczące symptomatyki depresyjnej czy lękowej.

Pomimo powyższych zastrzeżeń rozprawę doktorską mgr Joanny Barbary Peplińskiej-Miąskowskiej, pt. „Poziom aminokwasów i nukleotydów w zaburzeniu z napadami objadania się” oceniam zdecydowanie pozytywnie i oświadczam, że zawarte przeze mnie uwagi krytyczne wynikają z obowiązku recenzenckiego i nie podważają jej nowatorskiego charakteru i wartości merytorycznej. Ponadto stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jedn. Dz.U. 2017 r. poz 1789). Wniosuję zatem o dopuszczenie mgr Joanny Barbary Peplińskiej-Miąskowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zakład Zaburzeń Afektywnych UJ CM  
  
dr hab. med. Marcin Siwek, prof. UJ  
kierownik