

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Mgr Agata Dutkiewicz

**Wybrane zmiany biochemiczne i psychologiczne w stanie
znacznego niedożywienia u pacjentek z jadłowstrętem
psychicznym**

*Selected biochemical and psychological changes in a state of
severe malnutrition in female patients with anorexia nervosa*

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marta Tyszkiewicz-Nwafor

Pracę wykonano w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Katedra Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2020

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, grelina, obestatyna, regulacja łaknienia, psychofizjologia

Key words: anorexia nervosa, ghrelin, obestatin, appetite regulation, psychophysiology

Finansowanie badań – Grant „Młodzi Naukowcy” UMP projekt: „Rola greliny, omentyny, obestatyny i wisfatyny w przewlekaniu się objawów jadłowstrętu psychicznego” nr: 502-14-02219349-64292

Najmocniej dziękuję Osobom,
które miały bardzo duży wpływ na powstanie niniejszej pracy:

prof. dr hab. n. med. Agnieszce Słopeń – za cenne wskazówki merytoryczne,
ogrom cierpliwości i nieprzewidziane interwencje kryzysowe;

dr n. med. Marcie Tyszkiewicz-Nwafor – za zainspirowanie tematem enterohormonów,
pomoc w realizacji badań i przykład asertywności;

prof. dr hab. n. med. Janowi Jaraczowi - za życzliwość i umożliwienie realizacji badań;

dr hab. n. med. Monice Dmitrzak-Węglarz – za poświęcony czas na analizy
laboratoryjne i przykład skrupulatności i zorganizowania;

dr hab. n. med. Elżbiecie Paszyńskiej – za zachęcanie do systematycznej pracy;

mgr Barbarze Matczak – za sumienne pobieranie materiału biologicznego od
Pacjentów;

mgr Aleksandrze Walory – za wsparcie w doktoranckich kryzysach, sprowadzanie na
Ziemię i wiarę w moje możliwości;

Personelowi Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży – za towarzyszenie mi w tych
niełatwych 4 latach;

Pacjentom Kliniki Psychiatrii Dzieci i Młodzieży – za udział w badaniach oraz
poszerzenie mojej perspektywy zawodowej, naukowej i po prostu – ludzkiej.

Spis treści

Wykaz skrótów	8
1. Wstęp.....	12
1.1. Charakterystyka jadłowstrętu psychicznego.....	13
1.1.1. Etiopatogeneza jadłowstrętu psychicznego	14
1.1.2. Epidemiologia i rokowanie w jadłowstręcie psychicznym	19
1.2. Zmiany biochemiczne w stanie znacznego niedożywienia w przebiegu jadłowstrętu psychicznego	21
1.2.1. Gospodarka lipidowa.....	21
1.2.2. Gospodarka hormonalna tarczycy	22
1.2.3. Gospodarka enterohormonalna.....	23
1.2.3.1. Grelina	23
1.2.3.2. Obestatyna.....	26
1.3. Zmiany psychologiczne w stanie znacznego niedożywienia w przebiegu jadłowstrętu psychicznego	27
1.3.1. Depresyjność.....	28
1.3.2. Zachowania samobójcze i autoagresja.....	31
1.4. Związki między poszczególnymi powikłaniami biochemicznymi i psychologicznymi	32
1.4.1. Gospodarka lipidowa a funkcja endokrynną tarczycy	32
1.4.2. Gospodarka lipidowa a wydzielanie greliny i obestatyny	33
1.4.3. Funkcja endokrynną tarczycy a wydzielanie greliny i obestatyny.....	35
1.4.4. Gospodarka lipidowa a depresyjność, zachowania samobójcze oraz autoagresywne.....	37
1.4.5. Funkcja endokrynną tarczycy a depresyjność, zachowania samobójcze oraz autoagresja.....	41
1.4.6. Wydzielanie enterohormonów: greliny i obestatyny a depresyjność, zachowania samobójcze i autoagresja.....	43
2. Cele pracy	46
3. Materiały i metody	48
3.1. Dobór do grup biorących udział w badaniu	48
3.2. Opis przebiegu badań	50
3.2.1. Metody analiz biochemicznych.....	52
3.2.2. Metody analiz psychometrycznych	53

3.2.3. Metody analiz statystycznych	56
4. Wyniki.....	57
4.1. Analiza porównawcza grup biorących udział w badaniu.....	57
4.2. Analizy zmiennych dotyczących zmian biochemicznych.....	59
4.2.1. Analizy zmiennych profilu lipidowego.....	59
4.2.2. Analizy zmiennych gospodarki hormonalnej tarczycy	66
4.2.3. Analizy zmiennych gospodarki enterohormonów: greliny i obestatyny... ..	71
4.3. Analizy zmiennych dotyczących zmian psychologicznych	74
4.3.1. Analizy zmiennych depresyjności.....	74
4.3.2. Analizy zmiennych zachowań autoagresywnych i samobójczych	77
4.4. Analiza zależności między wybranymi zmianami a potencjalnymi determinantami tych zmian	77
4.5. Analiza zależności między wybranymi zmianami w przebiegu jadłowstrętu psychicznego	85
5. Omówienie wyników i dyskusja.....	88
5.1. Zmiany gospodarki lipidowej.....	88
5.2. Zmiany gospodarki hormonalnej tarczycy	91
5.3. Zmiany gospodarki enterohormonalnej	92
5.4. Zmiany w depresyjności	95
5.5. Zmiany dotyczące zachowań samobójczych i autoagresywnych	96
5.6. Potencjalne determinanty zmian biochemicznych i psychologicznych w znacznym niedożywieniu w przebiegu jadłowstrętu psychicznego	98
5.7. Interakcje między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi... ..	103
5.8. Ograniczenia badania	110
6. Wnioski	112
7. Piśmiennictwo.....	113
Streszczenie.....	132
Summary.....	135
Spis tabel.....	138
Spis rycin	139
Załączniki:	141
Załącznik 1. Informacja dla badanego	141
Załącznik 2. Formularz świadomej zgody na udział w badaniu	142

Załącznik 3. Zgoda komisji bioetycznej.....	143
Załącznik 4. Zgoda komisji bioetycznej – z wydzieleniem tematu pracy doktorskiej.....	144

Wykaz skrótów

ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. *Adrenocorticotropic Hormone*)

ADH – hormon antydiuretyczny, wazopresyna (ang. *Anti-Diuretic Hormone*)

AgRP – białko związane z agouti (ang. *Agouti-Related Peptide*)

APA – Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne (ang. *American Psychiatric Association*)

BDI – Inwentarz Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory*)

BDNF - neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*)

BMI – wskaźnik masy ciała Queteleta (ang. *Body Mass Index*)

CART - transkrypt regulowany kokainą i amfetaminą (ang. *Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript*)

CB1 – receptor kannabinoidowy 1 (ang. *Cannabinoid Receptor Type 1*)

CB2 - receptor kannabinoidowy 2 (ang. *Cannabinoid Receptor Type 2*)

CDRS – skala depresji dla dzieci (ang. *Children's Depression Rating Scale*)

CETP – białko przenoszące estry cholesterolu (ang. *cholesterol ester transfer protein*)

COMT - katecholo-O-metylotransferaza (ang. *Catechol-O-methyltransferase*)

CRH – kortykoliberyna, hormon uwalniający kortykotropinę (ang. *Corticotropin-Releasing Hormone*)

D1 – receptor dopaminy 1 (ang. *Dopamine Receptor 1*)

D2 – receptor dopaminy 2 (ang. *Dopamine Receptor 2*)

DSM – Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

ELISA – metoda oznaczeń immunoasobcyjnych (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

EO-AN – jadłowstręt psychiczny o wczesnym przebiegu (ang. *Early Onset Anorexia Nervosa*)

ESS – zespół eutyreozy chorobowej (ang. *Euthyroid Sick Syndrome*)

FFA – wolne kwasy tłuszczowe (ang. *Free Fatty Acids*)

FT3 – wolna trójiodotyronina (ang. *Free-Triiodothyronine*)

FT4 – wolna tyroksyna (ang. *Free-Thyroxine*)

GH – hormon wzrostu (ang. *Growth-Hormone*)

GHS-R1 – podwzgórzowy receptor greliny 1 (ang. *Ghrelin Receptor 1*)

GLP – glukagonopodobny peptyd (ang. *Glucagon-Like Peptide*)

GnRH – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropinę (ang. *Gonadotropin-Releasing Hormone*)

GWAS - badania asocjacyjne w skali genomu (ang. *Genome-Wide Association Study*)

HDL – lipoproteina wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein*)

HPA – oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (ang. *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis*)

HPG – oś podwzgórze-przysadka-gonady (ang. *Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis*)

HPT – oś podwzgórze-przysadka-tarczycy (ang. *Hypothalamic-Pituitary-Thyroid axis*)

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

ICD – międzynarodowa klasyfikacja chorób (ang. *International Classification of Diseases*)

IDL - lipoproteina średniej gęstości (ang. *Intermediate-Density Lipoprotein*)

IGF-1 – insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *Insulin-Like Growth Factor 1*)

IL-1 β – interleukina 1 β (ang. *interleukin 1 β*)

IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*)

K-SADS - pół-ustrukturyzowany wywiad diagnostyczny zaburzeń afektywnych i schizofrenii u dzieci w wieku szkolnym (ang. *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children*).

LDL - lipoproteina niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein*)

LH – hormon luteinizujący, lutropina (ang. *Luteinizing Hormone*)

NMDA - kwas N-metylo-D-asparaginowy (ang. *N-Methyl-D-aspartic Acid*)

NPY – neuropeptyd Y (ang. *Neuropeptide Y*)

NSSJ - nie-samobójcze samouszkodzenia (ang. *Non-Suicidal Self-Injury*)

NTIS – zespół zaburzeń nie tarczycowych (ang. *Non-Thyroidal Illness Syndrome*)

PET – pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *Positron Emission Tomography*)

POMC - pochodna proopiomelanokortyny (ang. *Pro-opiomelanocortin*)

PYY – peptyd YY (ang. *Peptide YY*)

SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *Single Nucleotide Polymorphism*)

SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (ang. *Single-Photon Emission Computed Tomography*)

T3 – trójiodotyronina (ang. *Triiodothyronine*)

T4 – tyroksyna (ang. *Thyroxine*)

TCHOL – cholesterol całkowity (ang. *Total Cholesterol*)

TG – trójglicerydy (ang. *Triglycerides*)

TNF- α - czynnik martwicy nowotworów α (ang. *Tumor Necrosis Factor α*)

TSH – hormon tyreotropowy, tyreotropina (ang. *Thyroid Stimulating Hormone*)

VLDL - lipoproteina bardzo niskiej gęstości (ang. *Very Low-Density Lipoprotein*)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

α -MSH – melanoanotropina α (ang. *α -melanotropin*)

5-HIAA - kwas 5-hydroksyindolooctowy (ang. *5-Hydroxyindoleacetic Acid*)

5-HT - 5-hydroksytryptamina (serotonina) (ang. *5-Hydroxytryptamine*)

5-HT1A – receptor 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) 1A (ang. *5-Hydroxytryptamine Receptor 1A*)

5-HT_{2A} – receptor 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) 2A (ang. *5-Hydroxytryptamine Receptor 2A*)

5-HTT – transporter 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) (ang. *5-Hydroxytryptamine Transporter*)

1. Wstęp

Jadłowstręt psychiczny to zaburzenie odżywiania przebiegające z niedożywieniem, często klasyfikowanym na poziomie skrajnie ciężkiego ($BMI < 15,0 \text{ kg/m}^2$ dla osób dorosłych zgodnie z podziałem zaproponowanym w klasyfikacji DSM-5) (APA, 2013). W takim stanie dochodzi do szeregu niekorzystnych zmian biochemicznych i psychologicznych, które mogą stanowić adaptację organizmu do przewlekłego głodzenia się i jednocześnie przyczyniać się do podtrzymywania choroby zasadniczej. Zgodnie z aktualnymi danymi epidemiologicznymi, jadłowstręt psychiczny charakteryzuje się długoletnim przebiegiem i wysokim wskaźnikiem śmiertelności (Jagielska i Kacperska, 2017). Zaburzenie to stanowi więc istotny problem współczesnej medycyny, zwłaszcza, iż w krajach cywilizacji zachodniej odnotowuje się niemalejący od lat 70-tych XX wieku wskaźnik zapadalności, a pełnoobjawowy przebieg obserwuje się u pacjentów w coraz młodszym wieku (Bryant-Waugh, 2019; Jagielska i Kacperska, 2017; van Noort i wsp., 2018).

W jadłowstręcie psychicznym występuje bardzo dużo powikłań biochemicznych, jak i psychologicznych. Choroba doprowadza do wyniszczenia ogólnoustrojowego, powodując jednocześnie niekorzystne zmiany w funkcjonowaniu psychicznym – poznawczym, emocjonalnym i społecznym. Niniejsza praca opisuje wybrane zmiany biochemiczne: 1. dysregulację gospodarki lipidowej, objawiającą się hiperlipidemią uwarunkowaną głównie dysfunkcją metabolizmu wątrobowego, wynikającą z głodzenia; 2. zaburzenia hormonalne tarczycy, określane jako zespół eutyrozy chorobowej, w której odchylenia stężeń hormonów od normy nie wynikają z choroby gruczołu tarczowego; 3. charakterystyczne zmiany w wydzielaniu dwóch enterohormonów – greliny i obestatyny, mających wspólne pochodzenie, ale potencjalnie antagonistyczne działanie w regulacji łaknienia. W kontekście zmian psychologicznych, w pracy opisano zmiany dotyczące: 1. obniżenia nastroju i częstego współwystępowania pełnoobjawowej depresji wśród pacjentów z jadłowstrętem psychicznym; 2. występowania zachowań samobójczych (odnoszących się do myśli, gróźb, planów oraz prób samobójczych) oraz 3. zachowań autoagresywnych (bezpośrednich – nastawionych na uszkodzenie ciała i pośrednich – zaniedbywanie zaspokajania potrzeb organizmu i/lub nadmierne jego eksploatowanie). Charakteryzując wymienione powikłania opierano się na obrazie

klinicznym w zaawansowanym stadium jadłowstrętu psychicznego – stanie znacznego niedożywienia (BMI poniżej 15,0 kg/m²).

Doniesienia z literatury świadczące o związkach między wszystkimi wymienionymi zaburzeniami stały się punktem wyjścia do zaprojektowania badania klinicznego, charakteryzującego nie tylko kierunki i ciężkość wybranych powikłań biochemicznych i psychicznych, ale także ich wzajemne interakcje i role w utrzymywaniu przewlekłego przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Dokładna i jednoczesna analiza różnorodnych czynników podtrzymujących objawy omawianego zaburzenia odżywiania potencjalnie może potencjalnie pomóc zrozumieć złożony patomechanizm choroby, określić relacje przyczynowo-skutkowe między wybranymi powikłaniami, zidentyfikować zmiany najbardziej powiązane ze stanem znacznego niedożywienia oraz wskazać kierunek zmian w postępowaniu terapeutycznym w jadłowstręcie psychicznym.

1.1. Charakterystyka jadłowstrętu psychicznego

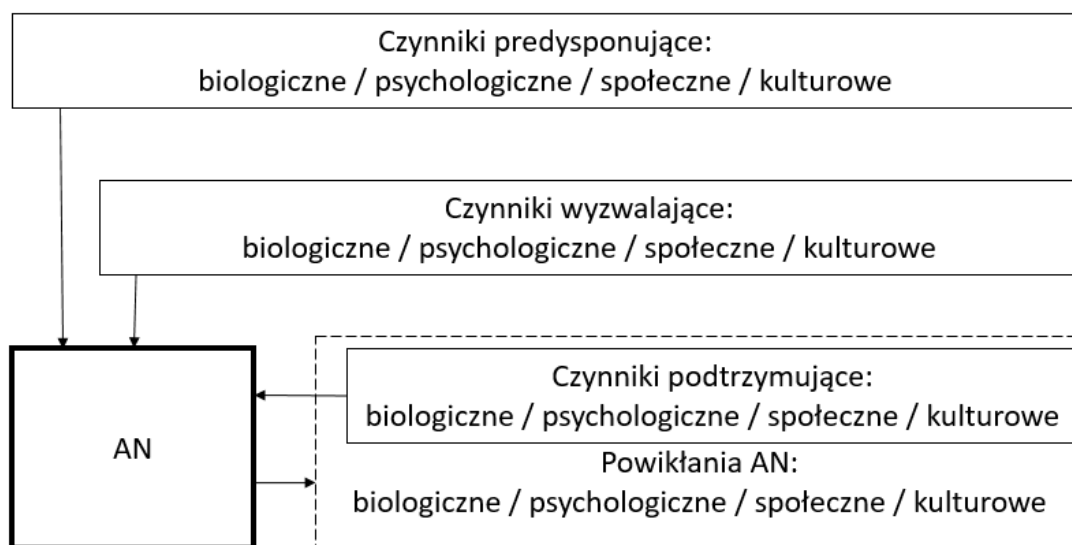
Jadłowstręt psychiczny jest zaburzeniem odżywiania, charakteryzującym się przede wszystkim: intencjonalnym ograniczaniem spożycia jedzenia, doprowadzającym do drastycznej utraty masy ciała i pogorszenia stanu odżywienia organizmu, lękiem przed przytyciem i otyłością, nadmierną koncentracją na masie, rozmiarze i/lub kształcie ciała oraz jego zaburzonym postrzeganiem. Niektóre z tych objawów były obserwowane u ludzi już od starożytności i wieków średnich. W ówczesnych czasach powstrzymywanie się od jedzenia wynikało z pobudek filozoficznych czy religijnych (Parry-Jones, W. i Parry-Jones, B., 1994; Żechowski, 2004). Wraz z rozwojem medycyny zachowania te zaczęto postrzegać jako oznaki choroby – początkowo doszukując się przyczyn somatycznych (Pearce, 2004), a następnie - psychopatologicznych (Żechowski, 2004). Niniejszy rozdział poświęcono opisaniu na podstawie współczesnej wiedzy złożonej etiopatogenezy zaburzenia i jego kryteriów diagnostycznych (bazując na aktualnie obowiązujących klasyfikacjach: Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 oraz Klasyfikacji Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-5) oraz prezentacji aktualnych danych epidemiologicznych.

1.1.1. Etiopatogeneza jadłowstrętu psychicznego

Aktualnie obowiązujące klasyfikacje chorób ICD-10 oraz DSM-5 różnią się kryteriami diagnostycznymi jadłowstrętu psychicznego. W opublikowanej w 1993 r. przez WHO klasyfikacji ICD-10 do diagnozy konieczna jest obecność: 1. utraty masy ciała poniżej wartości BMI $17,5 \text{ kg/m}^2$ lub minimum 15% poniżej prawidłowej masy ciała dla wieku i wzrostu lub brak przyrostu masy ciała u dzieci; 2. zachowań mających na celu utratę masy ciała; 3. lęku przed przytęciem; 4. zaburzonego obrazu własnego ciała oraz 5. zaburzeń hormonalnych, objawiających się zanikiem cyklu menstruacyjnego u kobiet, a u mężczyzn spadkiem libido (WHO, 2016). W nowej klasyfikacji ICD-11 planowane zmiany w kryteriach diagnostycznych obejmują: 1. usunięcie kryterium zaburzeń hormonalnych, w tym zaniku miesiączki, 2. zmianę progu wartości BMI z $17,5 \text{ kg/m}^2$ do $18,5 \text{ kg/m}^2$ u dorosłych, a u dzieci i młodzieży BMI poniżej 5 percentyla (Micali i Hebebrand, 2015); 3. rozwinięcie kryterium obecności lęku przed przytęciem wskazując, iż musi występować zaabsorbowanie masą ciała, jego kształtem, żywieniem i odżywianiem, a także stałe zachowania ukierunkowane na redukcję masy ciała; 4. dodano również minimalny czas obecności objawów – 4 tygodnie (Gaebel, Zielasek i Reed, 2017; WHO, 2019). Kryteria zaproponowane przez APA w 2013 r. zakładają, iż u osoby chorej na jadłowstręt psychiczny występuje: 1. ograniczona podaż kaloryczna posiłków, która prowadzi do znacząco obniżonej masy ciała; 2. lęk przed przytęciem lub zachowania mające na celu uniknięcie przytęcia; 3. nadawanie nadmiernego znaczenia masie, rozmiarowi, kształtowi ciała; 4. zaburzenia obrazu własnego ciała. Dodatkowo w DSM-5 zawarto klasyfikację stopnia nasilenia jadłowstrętu psychicznego, zależnych od wartości BMI. Za skrajnie ciężki stopień zaburzenia uznaje się stan, gdy BMI wynosi poniżej 15 kg/m^2 , co pokrywa się ze stanem bardzo ciężkiego niedożywienia u osób dorosłych (APA, 2013), z kolei dla dzieci i młodzieży interpretacja wartości BMI powinna zostać skorygowana w oparciu o siatki centylowe.

Jadłowstręt psychiczny jest złożonym zaburzeniem psychicznym, jego przyczyny są wieloźródłowe i obejmują determinanty biologiczne, psychiczne, społeczne oraz kulturowe. Ponadto, w literaturze przedmiotu, zgodnie z integracyjną teorią P. Slade’a (Slade, 1982) dokonuje się podziału na czynniki przyczynowe: predysponujące, wyzwalające oraz podtrzymujące chorobę. Zauważa się również, iż wiele powikłań jadłowstrętu psychicznego zwrotnie wpływa na utrzymywanie się choroby, stąd można

je interpretować jako czynniki należące do grupy zmian podtrzymujących zaburzenie odżywiania, a w efekcie utrudniające proces leczenia (por. ryc. 1).



Rycina 1. Klasyfikacja czynników biorących udział w patomechanizmie jadłowstrętu psychicznego.

Źródło: Opracowanie własne.

Wśród determinant biologicznych najwięcej uwagi poświęca się czynnikom genetycznym oraz zaburzeniom procesów regulacji łaknienia i metabolizmu. W ostatnich latach eksplorowane są także przez badaczy przyczyny immunologiczne oraz czynniki oddziałujące w okresie płodowym.

Poszukiwanie genetycznych czynników przyczynowych choroby opiera się na obserwacjach z badań nad rodzinami, bliźniętami mono- i dzygotycznymi, a oszacowana dzięki nim odziedziczalność jadłowstrętu psychicznego wynosi między 48-74% (Baker, Schaumberg i Munn-Chernoff, 2017). Aktualne metaanalizy wskazują na potencjalne znaczenie polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) obejmujących: gen receptora serotoniny i gen transportera serotoniny (5-HTR2A, 5-HTT), polimorfizm katechoło-O-metylotransferazy (COMT) (Val158Met) i polimorfizm neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) (Val66Met). Najwięcej istotnych wyników dotyczy związku między 5-HTR2A a jadłowstrętem psychicznym, a konkretnie częstszego występowanie allelu A polimorfizmu 1438G/A wśród pacjentów z omawianym zaburzeniem w porównaniu z osobami zdrowymi (Baker i wsp., 2017; Martaskova i wsp.,

2009). Dotychczas przeprowadzone badania asocjacyjne w skali genomu (GWAS) zidentyfikowały istotny w kontekście dziedziczenia choroby locus chromosomu 12 (12q13.2) (Boraska i wsp., 2014). Analizy Duncana i wsp. (2017) wskazały na korelacje genetyczne z neurotycznością, schizofrenią, osiągnięciami edukacyjnymi, ryzykiem wielochorobowości psychiatrycznej i cholesterolem frakcji HDL, co sugeruje, że warianty związane z tymi fenotypami również zwiększają ryzyko rozwoju choroby. Najnowsze badania GWAS (Watson i wsp., 2019) wskazują na istotne korelacje genetyczne także z cechami metabolicznymi (w tym m.in.: glikemicznymi i lipidowymi). Autorzy badania konkludują, iż jadłowstręt psychiczny powinien zostać skonceptualizowany jako zaburzenie psychiatryczno-metaboliczne, a kierunkiem przyszłych badań jest integrowanie komponenty psychiatrycznej z metaboliczną.

Wśród biologicznych czynników ryzyka rozwoju jadłowstrętu psychicznego uwagę badaczy zwracają zmiany w obrębie ośrodków głodu i sytości, a także związana z nimi regulacja łaknienia i metabolizmu. Obejmuje ona działające anoreksygenicznie (zmniejszające łaknienie) i oreksygenicznie (pobudzające łaknienie) substancje wydzielane centralnie – w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) i obwodowo (adiponektyny i enterohormony). Lokalizacja ośrodka głodu obejmuje boczną część podwzgórza, natomiast sytości – jądro brzuszno-przyśrodkowe podwzgórza. W procesach regulacji łaknienia i metabolizmu biorą również udział syntetyzowane obwodowo substancje regulujące łaknienie w sposób krótkotrwały (np. cholecystokinina i inne białka wydzielane w przewodzie pokarmowym podczas spożycia posiłku), sygnalizujące o nasyceniu, oraz długotrwały - poprzez hormony uwarunkowane zasobami energetycznymi organizmu (np. leptyna, insulina) oraz enterohormony oddziałujące na osi mózg-jelita (np. grelina, obestatyna). W jądrze łukowatym dochodzi do integracji wszystkich sygnałów działających na neurony, będące częścią układu anoreksygenicznego – złożonego z neuronów POMC/CART, wydzielających pochodną proopiomelanokortyny (POMC), hormon α -melanotropowy (α -MSH) oraz peptyd CART; oraz oreksygenicznego – składającego się z neuronów AgRP/NPY, prowadzących do ekspresji NPY, produktu genu AgRP. Sygnały są zamieniane na odpowiedzi nerwowe, a następnie behawioralne, mające na celu zakończenie lub zainicjowanie poboru pożywienia (Mazur i Matusik, 2010; Korek i wsp., 2013).

Dysfunkcja układów anoreksygenicznego i oreksygenicznego, zarówno obwodowa jak i ośrodkowa, może być interpretowana jako czynnik podtrzymujący

objawy choroby. Aktualnie najwięcej danych naukowych dotyczy roli greliny w patogenezie jadłowstrętu psychicznego, wskazując na swoistą grelinooporność rozwijającą się u tej grupy chorych.

W kontrolę homeostazy energetycznej organizmu zaangażowane są ponadto obszary odpowiedzialne są za nagradzanie i motywację związane np. z zachowaniami żywieniowymi - neurony w regionach limbicznych i korze mózgowej oraz neurotransmitery z układu serotonergicznego i dopaminergicznego (Ahima i Antwi, 2008). Badania z wykorzystaniem PET i SPECT wykazały silne wiązania między receptorami dopaminy D2 i D3 w przednim prążkowie brzuszny, a także zmiany w zakresie wiązań receptorów serotoniny – zwiększone 5-HT1A oraz zmniejszone 5-HT2A. Modyfikacje te odpowiadają za reakcje emocjonalne występujące również w sytuacjach związanych z jedzeniem (zwiększone odczuwanie lęku i zmniejszone odczuwanie przyjemności) i mogą doprowadzać do kontynuacji patologicznych zachowań żywieniowych (Kaye i wsp., 2013). Ponadto, w przebiegu wielu badań wykorzystujących metody neuroobrazowania odnotowano zmiany neuroanatomiczne wśród pacjentów, m.in.: redukcję objętości istoty szarej w mózdzku, podwzgórzu, okolicach jądra ogoniastego oraz w płatach czołowych, skroniowych i ciemieniowych mózgu (Przewoźnik, 2013).

Istotnym jest, aby podkreślić, iż wśród biologicznych czynników podtrzymujących objawy jadłowstrętu psychicznego są zmiany metaboliczne, będące jednocześnie powikłaniami omawianego zaburzenia odżywiania. Przykładem są zmiany w zakresie gospodarki hormonalnej: obejmujące nieprawidłową sekrecję hormonów w podwzgórzu (zmniejszone wydzielanie osktyocyny, GnRH, zwiększone wydzielanie CRH, ADH) i przysadce mózgowej (zmniejszona pulsacyjna sekrecja LH, zwiększona sekrecja GH, ACTH, natomiast TSH w zakresie niskiej normy), co z kolei przekłada się na dysregulację endokrynologiczną w zakresie pracy tarczycy (obniżone wydzielanie T3, natomiast sekrecja T4 w zakresie niskiej normy), nadnerczy (wysoka sekrecja kortyzolu) oraz jajników (obniżone wydzielanie estradiolu i progesteronu) (Schorr i Miller, 2017). Innym przykładem zaburzeń fizjologicznych zwrótnie podtrzymujących objawy choroby są nieprawidłowości w gospodarce lipidowej, które przyjmują postać hiperlipidemii nieindukowanej dietą. Zarówno zmiany w zakresie funkcjonowania hormonalnego tarczycy, jak i gospodarki lipidowej zostaną opisane szczegółowo w kolejnych podrozdziałach.

Wśród psychospołecznych czynników etiopatogenetycznych wymienia się przede wszystkim: cechy osobowościowe i behawioralne, specyficzne funkcjonowanie systemu rodzinnego oraz odbiór przekazów współczesnej kultury masowej oparty na mechanizmach porównań społecznych.

Konstrukt „gotowości do anoreksji” definiowany jest jako rodzaj psychologicznej kompetencji do nadmiernie perfekcjonistycznego kontrolowania sposobu odżywiania się w celu osiągnięcia określonej masy ciała, wyglądu, rozmiaru itd. Predyspozycja określana „gotowością do anoreksji” przejawia w obserwowanych zachowaniach, m.in.: nadmiernym zainteresowaniu tematyką diet odchudzających, przeliczaniu kaloryczności posiłków, sprawdzaniu wymiarów i masy własnego ciała. W literaturze autorzy często posługują się terminem syndromu gotowości anorektycznej, charakteryzowanego zarówno opisem cech osobowościowych (perfekcjonizm, wysoka sumienność, niska samoocena, orientacja na rywalizację, nadmierna ambicja, labilność emocjonalna, niezadowolenie z ciała), jak i behawioralnych (zachowania prowadzące do redukcji masy ciała oraz zachowania związane z nadmierną koncentracją na własnym wyglądzie) (Izydorczyk i Gut, 2018).

Wiele badań dotyczy wpływu czynników socjokulturowych na rozwój jadłowstrętu psychicznego. Wnioski z nich płynące sugerują silny związek między przekazami socjokulturowymi a dążeniem do szczupłości u nastoletnich dziewcząt, u których rozwija się zaburzenie odżywiania. Zgodnie z wynikami badań Izydorczyk i wsp. (2018) współczesne standardy wizerunku ciała, opierające się na szczupłości są internalizowane jako wzór do osiągnięcia przez predysponowane osobowościowo dziewczęta. Może to nasilać cechę dążenia do szczupłości, a jednocześnie obniżać samoocenę adolescentów ze względu na spostrzeganą różnicę między socjokulturowym ideałem a własnym wyglądem. Hipotetycznym mediatorem między internalizacją kanonu piękna a niezadowoleniem z ciała jest wysoka skłonność do porównań społecznych w grupie osób z wysokim ryzykiem rozwinięcia zaburzeń odżywiania (Fitzsimmons-Craft i wsp., 2009). Ponadto, na zaburzenia obrazu ciała i zachowania związane z gotowością anorektyczną wpływa również niespójny obraz siebie i chaotyczny schemat budowanej tożsamości (Vartanian i Dey, 2013).

Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, do ekspresji gotowości anorektycznej przyczyniają się również relacje interpersonalne, w szczególności funkcjonowanie w obrębie systemu rodzinnego (Witkowska, 2013). Cechy rodziny, które zgodnie z teorią

S. Minuchina charakteryzują system z problemami psychosomatycznymi, czyli: uwikłanie, unikanie konfliktu, sztywność, nadopiekuńczość oraz brak możliwości autonomicznego funkcjonowania są najczęściej wymieniane przez autorów koncentrujących się na rodzinnych uwarunkowaniach jadłowstrętu psychicznego (Aragona i wsp., 2011; Witkowska, 2013). Wśród młodych pokoleń rodzin z problemem jadłowstrętu dostrzegalne są: nauka przez modelowanie postaw wobec wyglądu i odżywiania rodziców, a także częste komunikaty skoncentrowane na wyglądzie, tzw. *weight talk* (Fortesa i Ajete, 2014).

Spośród psychopatologicznych czynników podtrzymujących jadłowstręt psychiczny wymienia się także obniżenie nastroju oraz objawy obsesyjne i/lub kompulsyjne, trudności z regulacją emocji, przyczyniające się do podejmowania zachowań autoagresywnych oraz specyficzne cechy funkcjonowania systemu rodzinnego, doświadczanie wtórnych korzyści z choroby. Wymienione czynniki wpływają negatywnie na motywację i zaangażowanie osoby chorej w proces leczenia.

1.1.2. Epidemiologia i rokowanie w jadłowstręcie psychicznym

Aktualne dane zebrane podczas *Global Burden of Disease Study* wykazują, iż na świecie na jadłowstręt psychiczny choruje około 2,9 miliona osób, a największe rozpowszechnienie zaburzenia odnotowuje się w krajach wysokorozwiniętych cywilizacji zachodniej (Vos i wsp., 2016). Zachorowalność w ciągu życia szacuje się na 0,9-4,3% w populacji kobiet oraz między 0,2-0,3% w populacji mężczyzn (Smink, van Hoeken, Hoek, 2012).

Dane z ostatnich lat określają rozpowszechnienie zaburzenia w krajach europejskich na 1-4% kobiet oraz 0,3-0,7% mężczyzn (Keski-Rahkonen i Mustelin, 2016). Autorzy analizy podkreślają, iż zachorowalność na jadłowstręt psychiczny i inne zaburzenia odżywiania wzrasta w populacji europejskiej w porównaniu z wcześniejszymi badaniami (Keski-Rahkonen i Mustelin, 2016).

Choroba najczęściej rozpoznawana jest w okresie adolescencji, a szczyt zachorowania przypada na 14-18 lat (Jagielska i Kacperska, 2017). W praktyce klinicznej dostrzegalny jest jednak coraz niższy wiek diagnozowanych pacjentów, co skłoniło naukowców do wyodrębniania nowego podtypu zaburzenia - jadłowstrętu psychicznego

o wczesnym początku (ang. *early onset anorexia nervosa*; EO-AN). Najczęściej umownie przyjmuje się w nim wiek poniżej 14 lat (Bryant-Waugh, 2019; Herpetz-Dahlmann, i wsp., 2018; van Noort i wsp., 2017). Wyniki badań longitudinalnych wskazują, iż wczesny początek zaburzenia niesie za sobą wiele negatywnych konsekwencji: wyróżnia się bardziej restrykcyjnym charakterem oraz istotnie częstszym wymogiem żywienia ich drogą alternatywną (Bryant-Waugh, 2019; Herpetz-Dahlmann, i wsp., 2018; van Noort i wsp., 2017). Ponadto, ze względu na obecność choroby w sensytywnym etapie rozwoju, może dochodzić do poważnych, nieodwracalnych zmian, m. in.: zahamowania wzrastania, nieprawidłowego rozwoju wtórnych narządów płciowych oraz opóźnionego wzrostu niektórych struktur mózgowych, wpływających na stan zdrowia i jakość życia w późniejszych etapach. W wyniku kilkuletnich obserwacji młodych pacjentów z jadłowstrętem psychicznym stwierdza się, iż przebieg choroby jest u nich dłuższy, obciążony licznymi nawrotami oraz częstszą współchorobowością w porównaniu z pacjentami, którzy zachorowali po 14 roku życia (Herpetz-Dahlmann, i wsp., 2018).

Zgodnie z danymi z metaanalizy nad przebiegiem omawianego zaburzenia, obejmującej 119 badań, szacuje się, że całkowite wyleczenie osiąga $46,9 \pm 19,7\%$ pacjentów, częściową poprawę - $33,5 \pm 17,8\%$, a przebieg przewlekły - $20,8 \pm 12,8\%$ (Steinhausen, 2002). Analizowane badania jednak są niejednoznaczne pod względem definiowania kryteriów wyleczenia. Biorąc pod uwagę normalizację masy ciała – osiąga ją $59,6 \pm 15,3\%$ chorych, wznowienie cyklu menstruacyjnego - $57,0 \pm 17,2\%$ dziewcząt i kobiet, natomiast korektę zachowań związanych z jedzeniem - $46,8 \pm 19,6\%$ pacjentów (Steinhausen, 2002 za: Jagielska i Kacperska, 2017). Umieralność w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym szacowana jest nawet na 22,5%. Najwyższy wskaźnik umieralności występuje w grupie wiekowej między 18-39 rokiem życia (Ackard i wsp., 2014), natomiast najniższy wśród chorych leczonych w okresie wczesnej adolescencji (Halvorsen, Andersen i Heyerdahl, 2004; Wentz i wsp., 2001). Omawiane zaburzenie osiąga najwyższy standaryzowany wskaźnik umieralności wśród wszystkich zaburzeń psychicznych (Klump i wsp., 2009). Współwystępowanie innych zaburzeń psychiatrycznych, w szczególności depresji, zachowań autoagresywnych i zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych znacznie zwiększa wskaźnik śmiertelności w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym (Kask i wsp., 2016). Z kolei bardziej zaawansowany poziom niedożywienia – zarówno ostrego, jak i przewlekłego

utrzymującego się, zwiększa ilość powikłań i predysponuje do poważnych zaburzeń somatycznych z dużym ryzykiem zgonu.

1.2. Zmiany biochemiczne w stanie znacznego niedożywienia w przebiegu jadłowstrętu psychicznego

Jadłowstręt psychiczny, jako choroba przebiegająca z szybką i znaczną utratą masy ciała, niewłaściwymi nawykami żywieniowymi oraz możliwymi zachowaniami kompensacyjnymi prowadzi do niedożywienia zarówno ilościowego, jak i jakościowego. W takim stanie odżywienia dochodzi do szeregu zmian biochemicznych w organizmie, są nimi przede wszystkim: zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej, zaburzenia pracy nerek, wątroby, zmiany w metabolizmie kostnym, zaburzenia na osiach: HPT, HPA, HPG zaburzenia metabolizmu glukozy, zaburzenia profilu lipidowego, niedobory mikroskładników odżywczych i związane z nimi zmiany biochemiczne (Winston, 2012). W niniejszym podrozdziale scharakteryzowane zostaną zmiany gospodarki lipidowej, endokrynnej gruczołu tarczowego oraz enterohormonów: greliny i obestatyny w stanie znacznego niedożywienia u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym. W dalszej części pracy, w rozdziale 1.4., zaprezentowane zostaną wzajemne związki między wymienionymi zmianami a innymi powikłaniami biochemicznymi i psychologicznymi.

1.2.1. Gospodarka lipidowa

W zaawansowanym stadium jadłowstrętu psychicznego obserwowane są zmiany o charakterze wtórnej hiperlipidemii. Badania kliniczne prowadzone w celu scharakteryzowania gospodarki lipidowej w grupie pacjentów z omawianym zaburzeniem odżywiania sięgają lat 60-tych XX w. W ich przebiegu odnotowano: podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego (TCHOL), lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), przy normie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) (Comerci, 1990; Klinefelter, 1965; Mehler, Lezotte i Eckel, 1998). W kolejnych badaniach odnotowano również podwyższone stężenia trójglicerydów (TG) oraz frakcji cholesterolu HDL (Ohwada i wsp., 2006; Zak i wsp., 2005).

W przebiegu leczenia jadłowstrętu psychicznego - podczas rehabilitacji żywieniowej i przyrostu masy ciała, dochodzi do normalizacji parametrów w obrębie gospodarki lipidowej: obniżenie stężenia TCHOL, frakcji LDL i TG do statusu norm populacyjnych.

Zmiany w zakresie gospodarki lipidowej wśród pacjentów z zaawansowanym stadium jadłowstrętu psychicznego przyczyniają się do zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń sercowo-naczyniowych, które często stanowią przyczyny zgonów pacjentów. Wnioski z obserwacji prowadzonych przez Nakai i wsp. (2016) sugerują, iż śmierć z powodu zaburzeń układu krążenia ponoszą najczęściej pacjenci chorujący na jadłowstręt psychiczny z bardzo wysokimi stężeniami TCHOL i frakcji LDL.

1.2.2. Gospodarka hormonalna tarczycy

Jak wspomniano w podrozdziale 1.2., jadłowstręt psychiczny wiąże się z szeregiem zmian w układzie hormonalnym. W obrębie funkcjonowania endokrynnego gruczołu tarczowego również dochodzi do modyfikacji. W wyniku głodzenia i znacznej utraty masy ciała dochodzi do tzw. zespołu zaburzeń nietarczycowych (ang. *non-thyroidal illness syndrome*, NTIS) lub zespołu eutyreozy chorobowej (ang. *euthyroid sick syndrome*, ESS), czyli odstępstw od normy w wynikach badań laboratoryjnych mierzących funkcjonowanie tarczycy bez zmian chorobowych w samym narządzie (Mehler i Brown, 2015). U pacjentów z jadłowstrętem psychicznym charakterystyczne jest zmniejszone stężenie trójjodotyroniny (T3) oraz podwyższony poziom odwróconej T3 (rT3) ze względu na zwiększoną obwodową dejodynację tyroksyny (T4) do rT3. Z kolei stężenia T4 wahają się u chorych na poziomie normy do nieznacznie obniżonych, podobnie jak poziom hormonu tyreotropowego (TSH) (Mehler i Brown, 2015; Schorr i Miller, 2017).

Wszystkie opisane zmiany są mechanizmem adaptacyjnym, prowadzącym do obniżania tempa metabolizmu i wydatków energetycznych. Wymienionych zmian endokrynologicznych nie powinno leczyć się u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym, gdyż ustępują one samoistnie po rehabilitacji żywieniowej. Ponadto, zastosowanie farmakoterapii lewotyroksyną mogłoby spowodować większą utratę masy ciała,

pogłębienie zmian osteopenicznych oraz potencjalnie mogłoby przyczyniać się do nadużywania leków przez pacjentów w celach kompensacyjnych (Schorr i Miller, 2017).

1.2.3. Gospodarka enterohormonalna

Enterohormony, czyli peptydy syntetyzowane w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, odgrywają rolę w regulacji łaknienia, dlatego też są przedmiotem szczególnego zainteresowania naukowców prowadzących badania w obrębie problematyki nienormatywnej masy ciała i zaburzonych sposobów odżywiania się. Spośród tych, których funkcja w regulacji łaknienia została częściowo opisana są m.in. leptyna, insulina, GLP-1, PYY, omentyna, wisfatyna, grelina i obestatyna (Korek E. i wsp. 2015; Oswiecimska i wsp., 2015; Tu i wsp., 2017). Dwa ostatnie enterohormony powstają z tego samego prekursora – składającej się z 117 aminokwasów preprogreliny. Oba peptydy odgrywają kluczową rolę w regulacji łaknienia i w przebiegu jadłowstrętu psychicznego może dochodzić do istotnych zmian w ich wydzielaniu i działaniu. Autorzy sugerują nawet, iż grelina, jej desacylowana forma oraz obestatyna są elementami wspólnego układu endokrynnego, a ich funkcje, pomimo opozycyjności, wzajemnie się uzupełniają i regulują (Soares i Leite-Moreira, 2008). W poniższym podrozdziale zamieszczono charakterystykę greliny i obestatyny, ich główne funkcje w organizmie człowieka oraz zmiany zachodzące podczas choroby, w oparciu o dane z najnowszych publikacji naukowych.

1.2.3.1. Grelina

Grelina jest enterohormonem, który został wykryty 1999 r. Jest peptydem składającym się z 28 aminokwasów, powstającym z prekursora – preprogreliny, kodowanego przez gen *ghrl*, który obecny jest u wszystkich kręgowców. W przebiegu badań nad greliną zauważono jej zróżnicowanie molekularne – postać acylowaną oraz desacylowaną, która jest formą dominującą w osoczu (Castaneda i wsp., 2010).

Około 70% greliny wydzielane jest przez enteroendokryne komórki okładzinowe trzonu i dna żołądka, z kolei w mniejszej ilości uwalniane jest w obszarze jądra łukowego podwzgórza, przysadki mózgowej, w jelitach, trzustce, tarczycy, gonadach, płucach, nerkach, korze nadnerczy, komórkach układu immunologicznego

(Polińska, Matowicka-Karna, Kemon, 2011). Wydzielana jest ona pulsacyjnie i zależnie od spożycia posiłku. Na syntezę greliny wpływa szereg czynników związanych ze stylem życia, m.in.: bilans kaloryczny, rodzaj stosowanej diety, stan odżywienia, poziom stresu, aktywność fizyczna, sen (Adams, Greenway, Brantley, 2011). Z dotychczasowych badań wiadomo, iż przy diecie redukcyjnej dochodzi do wzrostu wydzielania greliny, która działa oreksygenicznie – pobudzająco na łaknienie. Spadek stężenia greliny następuje w odpowiedzi na spożycie przede wszystkim węglowodanów, w dalszej kolejności białek i tłuszczów (Delzenne i wsp. 2010; Perboni i Inui, 2010). Poziom peptydu obniża się w ciągu 1,5 h po posiłku (Suzuki i wsp., 2010). Wywołanie stresu w warunkach kontrolowanych laboratoryjnie warunkuje odpowiedź nie tylko w postaci wzrostu stężenia kortyzolu, ale również zwiększonego wydzielania greliny (Rouach i wsp., 2007). Aktywność fizyczna wpływa na spadek acylowanej frakcji greliny w odroczeniu czasowym trwającym ponad 9 godzin, co sugeruje, iż zastosowanie diety z deficytem kalorycznym w połączeniu z aktywnością fizyczną może skutkować mniejszym wzrostem całkowitym greliny i działać protekcyjnie przed nadmiernym objadaniem się (Marzullo i wsp., 2008). Deprywacja snu z kolei wpływa na wzrost stężenia omawianego enterohormonu. Odnotowano ujemną korelację między BMI oraz poziomem tkanki tłuszczowej a stężeniem greliny, a także zaobserwowano, iż wyższe stężenia enterohormonu są charakterystyczne dla pacjentów chorujących na choroby wyniszczające, zarówno somatyczne, jak psychiczne (Polinska i wsp., 2008).

Grelina, jako hormon oreksygeniczny, wpływa na wzrost apetytu oraz poboru pokarmu, oszczędzanie gromadzonej tkanki tłuszczowej i długoterminowo przyczynia się do przyrostu masy ciała. Centralna funkcja enterohormonu - wzmożenie łaknienia, realizowana jest wieloetapowo. Grelina oddziałuje na komórki jądra łukowatego wraz z innymi peptydami o działaniu oreksygenicznym (np. NPY), prowadząc do wzmożonej ekspresji AgRP, również działającego oreksygenicznie. Działanie greliny na neurony NPY/AgRP jest wspomagane przez obniżenie aktywności neuronalnej anoreksygenicznej POMC poprzez hamujące działanie GABA-ergiczne neuronów NPY/AgRP. Działanie greliny uznaje się za kluczowe dla szlaku oreksygeniczej regulacji łaknienia (Méquignon i wsp, 2013). W oparciu o zapoczątkowane zmiany, dochodzi do stymulacji receptora podwzgórzowego greliny GHS-R1, co skutkuje odpowiedzią anaboliczną – wzrostem spożycia pokarmu i zmniejszeniem zużycia energii. W przypadku rozregulowania układu NPY/AgRP, do którego dochodzi

najprawdopodobniej w przebiegu głodzenia się, powstaje sytuacja niedostatecznej sygnalizacji greliny w obrębie jądra łukowego (Méquinion i wsp, 2013). Na poziomie podwzgórza, grelina oddziałuje pośrednio i/lub bezpośrednio na struktury odpowiedzialne za regulację łaknienia: jądro brzuszne, przykomorowe oraz przedśionkowy obszar podwzgórza. Poza podwzgórzem, w innych lokalizacjach mózgowych dochodzi do ekspresji receptorów greliny GHS-R1, np. w strukturach znajdujących się w pniu mózgu (Méquinion i wsp, 2013).

Omawiany enterohormon oddziałuje również na ośrodek nagrody w mózgu poprzez zwiększanie stężenia endogennych kannabinoidów w podwzgórz, których receptory CB1 i CB2 zlokalizowane w OUN, tkance tłuszczowej, przewodzie pokarmowym, wpływają na poprawę samopoczucia. Dzięki lokalizacji receptorów greliny (GHS-R) w podwzgórz, przysadce, tkance tłuszczowej, trzustce, sercu, naczyniach krwionośnych i nerkach, określa się jej działanie jako plejotropowe. W przewodzie pokarmowym wzmacnia wydzielanie kwasu solnego oraz gastryny, reguluje ruchy perystaltyczne jelit, działa ochronnie na błonę śluzową żołądka i jelit (Polińska i wsp., 2011). Niewątpliwy jest wpływ greliny na uwalnianie hormonu wzrostu (GH), co w konsekwencji pośrednio przyczynia się do wzrostu uwalniania insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), a to z kolei przekłada się na wzrost frakcji wyrzutowej i zwiększa wydolność serca. W obrębie układu płciowego rolę greliny określa się jako integrującą kontrolę bilansu kalorycznego i rozród, jednakże hipoteza ta opiera się tylko na badaniach na modelach zwierzęcych (Rak i Gregoraszcuk, 2009). W kontekście funkcjonowania psychicznego enterohormon odgrywa rolę w regulacji snu i czuwania, nastroju, motywacji, pamięci. Działa hamująco na uwalnianie serotoniny, nie ma jednak wpływu na uwalnianie noradrenaliny (Wittekind i Kluge, 2015).

W przebiegu jadłowstrętu psychicznego dochodzi do szeregu zmian w produkcji, uwalnianiu i działaniu kluczowych hormonów odpowiedzialnych za regulację łaknienia, w tym do modyfikacji poziomu greliny (Hasan i Hasan, 2011). Obserwuje się zwiększone wydzielanie greliny przez komórki okładzinowe żołądka, w odpowiedzi na brak pokarmu.

Konsekwencją uwalniania większej ilości greliny ma być zwiększenie poboru pokarmu i motywacja do odżywiania się poprzez stymulację OUN (Skibicka i wsp., 2012). Jednakże podwyższone stężenie greliny u pacjentów z jadłowstrętem

psychicznym pełni również wiele funkcji peryferyjnych, m.in.: pomaga utrzymać homeostazę glikemii w czasie restrykcji kalorycznych (Zhao i wsp., 2010). Z tego względu zwiększony poziom greliny w przebiegu chorób wyniszczających, charakteryzujących się utratą masy ciała, pełni funkcję kompensacyjną. Pomimo tego, wśród pacjentów z jadłowstrętem psychicznym nie obserwuje się wzmożonego łaknienia i większego poboru pokarmu, co przemawia za hipotezą o występowaniu specyficznej dla omawianego zaburzenia grelinooporności (Grzelak i wsp., 2017).

Wyjaśniając zjawisko grelinooporności, badacze wskazują na zaburzenia w odbiorze sygnałów greliny w jądrze łukowatym przez układ neuronalny NPY/AgRP i tłumienie neuroendokrynej osi greliny w celu ograniczania poboru pożywienia (Dana i wsp., 2010). Nie wyklucza się również udziału mechanizmów immunologicznych w powstawaniu grelinooporności (Solmi i wsp., 2015).

1.2.3.2. Obestatyna

Obestatyna jest produktem przemian tego samego prekursora co grelina – preprogreliny i również bierze udział w regulacji łaknienia, jednakże wykazując antagonistyczne do niej działanie anoreksygeniczne. Jest 23-aminokwasowym peptydem, którego głównym miejscem ekspresji jest błona śluzowa żołądka. Poza tym narządem jej odczyn immunohistochemiczny jest słabszy. W wyniku licznych obserwacji, stwierdzono obecność enterohormonu w jelicie cienkim i grubym, trzustce, tarczycy. Wydzielana jest podobnie jak grelina – pulsacyjnie, zależnie od posiłku, co interpretowane jest jako konsekwencja wspólnego pochodzenia peptydów. Początkowe przypuszczenia wskazywały, że obestatyna prawdopodobnie wiąże się z receptorem GPR39 lub GLP-1R komórek β trzustki (Granata i wsp., 2008) lecz badania jednoznacznie nie potwierdziły tej tezy. Dotychczas nie ustalono miejsca ekspresji obestatyny w OUN, natomiast uważa się, iż może ona brać udział w aktywności osi mózgowo-jelitowej (Zhang i wsp., 2013).

Nieprawidłowości w aktywności obestatyny wiążą się z przewlekłymi zaburzeniami metabolicznymi – przede wszystkim gospodarki węglowodanowej. W licznych badaniach wykazano ujemną korelację między stężeniami obestatyny i insuliny w surowicy (Zhang i wsp., 2013). Obestatyna koreluje odwrotnie proporcjonalnie także z BMI, stężeniami leptyny, glukozy oraz wskaźnikiem HOMA-IR, przez co uważana jest

za cząsteczkę o istotnej roli w patogenezie cukrzycy (Ren i wsp., 2019). Odnotowuje się także zmienione stężenia enterohormonu u pacjentów z nienormalną masą ciała – otyłością lub niedowagą (Zhang i wsp., 2013). Mechanizm anoreksygeniczny obestatyny do tej pory nie został jednoznacznie opisany – niektóre badania wskazują, iż może wpływać na obniżenie łaknienia i redukcję masy ciała w warunkach współdziałania z greliną, natomiast inne prace nie potwierdzają tego efektu (Jaszczyńska-Nowinka i Markowska, 2010). Niejednoznaczne są również wyniki badań dotyczących właściwości peptydu w innych układach organizmu ludzkiego (Jaszczyńska-Nowinka i Markowska, 2010). Obestatyna często badana jest w stosunku do greliny, z wyróżnieniem jej formy acylowanej i desacylowanej, ze względu na fakt, iż cząsteczki te należą do wspólnego układu endokrynnego i wzajemnie regulują swoje właściwości (Soares i Leite-Moreira, 2008).

Analizy poziomów obestatyny i jej roli w jadłowstręcie psychicznym są ograniczone. Podobnie jak w przypadku stężeń greliny całkowitej oraz frakcji acylowanej, stężenia obestatyny są istotnie wyższe w grupie pacjentów z jadłowstrętem typu restrykcyjnego w porównaniu z pacjentami o podtypie bulimicznym (Germain i wsp., 2010).

1.3. Zmiany psychologiczne w stanie znacznego niedożywienia w przebiegu jadłowstrętu psychicznego

Poza licznymi zaburzeniami fizjologicznymi w zaawansowanym stadium jadłowstrętu psychicznego niewątpliwie dochodzi do szeregu zmian psychicznych. Do najczęściej występujących należy zaliczyć zaburzenia nastroju (często przyjmujące postać pełnoobjawowej depresji), zaburzenia lękowe, wśród których najbardziej rozpowszechnione w populacji pacjentów są zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne, zaburzenia lękowe uogólnione, fobia społeczna i PTSD. Wykazano również większy odsetek zaburzeń związanych z deficytami samokontroli w grupie pacjentów z podtypem bulimicznym jadłowstrętu psychicznego, np.: nadużywanie substancji psychoaktywnych, zachowania samobójcze i autoagresywne. U dorosłych pacjentów często współdiagnozuje się zaburzenia osobowości o typie anankastycznym, histrionicznym, narcystycznym lub borderline (Jagielska i Kacperska, 2017). Dane statystyczne świadczą

o tym, iż współchorobowość psychiatryczna w omawianej grupie pacjentów podwyższa wskaźnik śmiertelności (Kask i wsp., 2016).

W niniejszym rozdziale scharakteryzowano najbardziej rozpowszechnione zaburzenie psychiczne w populacji pacjentów z jadłowstrętem psychicznym – zaburzenie depresyjne, w kontekście czynników etiopatogenetycznych charakterystycznych dla omawianego zaburzenia odżywiania oraz potencjalnych konsekwencji współchorobowości dla rokowania. Ponadto, opisano samookaleczenia oraz zachowania samobójcze, powołując się na teorie wyjaśniające współwystępowanie problemów. Wybór powyższych objawów psychopatologicznych w grupie chorych na jadłowstręt psychiczny uzasadniony jest ich następczym charakterem w stosunku do zaburzenia odżywiania - jak sugerują aktualne analizy zdecydowana większość diagnoz depresji i tendencji samobójczych jest wtórna do diagnozy jadłowstrętu, natomiast w przypadku zaburzeń lękowych objawy często poprzedzają rozwój problemów z odżywianiem (Hughes, 2012).

1.3.1. Depresyjność

Depresja jest najczęściej współwystępującym zaburzeniem psychicznym w przebiegu jadłowstrętu psychicznego – diagnozuję się ją jako problem wtórny do zaburzeń odżywiania u ok. 60% pacjentów (Salbach-Andrae i wsp., 2008). Analiza danych ze statystyk klinicznych wykonana przez Hughes (2012), dowiodła, że większość młodych pacjentów z jadłowstrętem psychicznym doświadcza poprawy nastroju w przebiegu normalizacji masy ciała.

Etiopatogeneza zaburzeń depresyjnych u chorych z jadłowstrętem psychicznym jest złożona. Zgodnie ze stanowiskiem APA, spośród biologicznych czynników należy wyróżnić wpływ restrykcji dietetycznych i złego stanu odżywienia na powstawanie zmian w nastroju (APA, 2006). Fundamenty aktualnej wiedzy na temat psychologicznych konsekwencji sposobu odżywiania opartego na deficytach kalorycznych pochodzą z badania Keys i wsp. (1950) prowadzonego w latach 50-tych XX w. w Minesocie. W jego przebiegu odkryto, iż nawet u zdrowych fizycznie i psychicznie mężczyzn pod wpływem długoterminowej diety niskokalorycznej dochodzi do zmian w funkcjonowaniu psychicznym – obniżenia nastroju, pogorszenia funkcjonowania systemu poznawczego, doświadczenia stanów lękowych, a nawet objawów wytwórczych

(Keys i wsp., 1950). Nie jest jednak jednoznacznie opisany biologiczny mechanizm prowadzący do tych następstw. Wiadomo, iż niedożywienie wpływa na centralne i obwodowe szlaki serotoninergiczne, najprawdopodobniej poprzez niedobory tryptofanu – egzogenego aminokwasu, będącego prekursorem serotoniny (Comai, Bertazzo i Carretti, 2010). Serotonina natomiast jest neurotransmiterem zaangażowanym nie tylko w procesy emocjonalne i kontrolę impulsów, ale także w regulację głodu i sytości (Gauthier i wsp., 2014). Zarówno na modelach zwierzęcych, jak i ludzkich odnotowano reakcję obniżenia stężenia serotoniny po okresie głodzenia i/lub restrykcji dietetycznych. Ponadto, zauważono, iż wzrost spożycia tryptofanu prowadzi do wzrostu centralnego stężenia 5-HT i/lub kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA), czyli głównego produktu rozkładu serotoniny (Comai i wsp., 2010; Gauthier i wsp., 2014). Poza tryptofanem wiele innych niedoborów składników odżywczych może brać udział w patomechanizmie obniżenia nastroju. W literaturze wymienia się: inne aminokwasy - tyrozyna i glutamina, odgrywające istotną rolę w neuroprzekąźnictwie; wielonienasycone kwasy tłuszczowe n-3; składniki mineralne, m.in.: cynk, miedź, magnez oraz witaminy B₆, B₁₂ oraz kwas foliowy (Majkutewicz i wsp., 2014; Popa i Ladea, 2012; Stefańska i wsp., 2014). Kwasy tłuszczowe n-3 wykazują działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne, budulcowe w obrębie osłonek mielinowych oraz regulacyjne w przepływie neurotransmiterów, w związku z czym ich niedobory mogą pełnić ważną rolę w rozwoju zaburzeń psychicznych, w tym depresji (Majkutewicz i wsp., 2014). Analizy spożycia kwasów tłuszczowych n-3 w modelach odżywiania pacjentów z jądłowstrętem psychicznym wskazują na niedostateczną podaż tego składnika. Szacowana podaż cynku, miedzi i magnezu wśród chorych wynosi kolejno: 53,9%, 76,9% i 46,3% zalecanego dobowego spożycia (Misra i wsp., 2006; Raatz i wsp., 2015). Deficytowa podaż cynku i miedzi może skutkować zaburzeniami przekąźnictwa katecholaminowego ze względu na fakt, iż oba te składniki aktywują niezbędne dla niego enzymy, m.in. beta-hydroksylazę dopaminową (Popa i Ladea, 2012; Stefańska i wsp., 2014). Wpływ niedoborów magnezu na rozwój depresji opiera się na antagonistycznym działaniu wobec receptora NMDA, wpływie na przekąźnictwo glutaminergiczne oraz regulacji funkcji glikoproteiny P, biorącej udział w przepuszczalności przez barierę krew-mózg kortykosteroidów (Popa i Ladea, 2012; Stefańska i wsp., 2014). Witaminy z grupy B, zarówno niedobory kwasu foliowego, pirydoksyny, jak i kobalaminy, wpływają na zmniejszenie syntezy neurotransmiterów oraz indukują wzrost homocysteiny negatywnie oddziałującej na funkcjonowanie poznawcze i nastroj (Majkutewicz i wsp., 2014;

Permoda-Osip i wsp., 2014; Stefańska i wsp., 2014). Model odżywiania osób z jadłowstrętem psychicznym pokrywa średnio 82,1% zapotrzebowania dobowego na witaminę B₆, 74,4% - na B₁₂ oraz 56,4% na kwas foliowy (Misra i wsp., 2006; Raatz i wsp., 2015).

Zgodnie z doniesieniami z aktualnych badań naukowych, u chorych na jadłowstręt psychiczny po normalizacji masy ciała poziom stężenia serotoniny i jej metabolitów wzrasta lub pozostaje nadal na obniżony. Komplikuje to jednoznaczne określenie zależności między układem serotoninowym a jadłowstrętem psychicznym (Comai i wsp., 2010). Sugeruje natomiast konieczność brania pod uwagę obecności objawów depresyjnych w prowadzonych analizach, gdyż brak zmian w poziomie serotoniny może wynikać z utrzymywania się depresji u osób chorych. Występowanie cech depresji pomimo rehabilitacji żywieniowej jest przykładem na interakcję czynników biologicznych (np. podaży tryptofanu w diecie) z psychospołecznymi (np. akceptacja zmian masy i wyglądu ciała w przebiegu leczenia) w ostatecznym rezultacie leczenia.

Inną zmienną wpływającą na powstawanie wielu zaburzeń psychicznych, w tym jadłowstrętu psychicznego i depresji, jest dysregulacja emocji. Brockmeyer i wsp. (2012) dokonali porównania pacjentek z jadłowstrętem, depresją oraz grupy kontrolnej w zakresie konkretnych trudności z regulacją emocji. Wyniki badań wykazały istotne różnice między obiema grupami klinicznymi a kontrolną – pacjentki z rozpoznanymi zaburzeniami psychicznymi prezentowały większe trudności z doświadczaniem i różnicowaniem stanów emocjonalnych. Porównanie między obiema grupami klinicznymi wskazało, iż pacjentki z jadłowstrętem psychicznym lepiej radzą sobie z osłabianiem i modulowaniem emocji w porównaniu z pacjentkami z depresją, jednakże poziom radzenia sobie był nadal niższy niż u osób zdrowych. Autorzy konkludują, iż pacjentki depresyjne mogą przejawiać większe trudności w regulacji emocji niż chorzy wyłącznie na jadłowstręt (Brockmeyer i wsp., 2012), co sugeruje, że działania terapeutyczne u pacjentów depresyjnych z omawianym zaburzeniem odżywiania powinny być odpowiednio poszerzone. Badania nad relacją jadłowstrętu psychicznego z depresją, lękiem, aleksytymią i deficytami procesów emocjonalnych również dowiodły, iż pacjenci ze współwystępującymi objawami depresji wykazują więcej trudności z przetwarzaniem emocji oraz określają siebie jako mniej kompetentnych społecznie (Lulé i wsp., 2014).

Dane z badań klinicznych oraz obserwacje z praktyki klinicznej wskazują, iż współwystępowanie depresji u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym pogarsza rokowanie, zwiększa wskaźnik podejmowanych prób samobójczych oraz zgonów wynikających z samobójstwa (Calugi i wsp., 2014).

1.3.2. Zachowania samobójcze i autoagresja

Jadłowstręt psychiczny sam w sobie może być interpretowany jako forma autoagresji poprzez niezaspokajanie podstawowej potrzeby życiowej – przyjmowania pokarmu. Ponadto, w przebiegu choroby u niektórych pacjentów obserwuje się dodatkowe objawy samouszkodzania ciała oraz zachowania samobójcze - myśli samobójcze, plany samobójcze, podejmowanie prób samobójczych. Badania Forcano i wsp. (2011) przeprowadzone na 104 pacjentach z restrykcyjnym podtypem jadłowstrętu psychicznego i 68 z bulimicznym podtypem jadłowstrętu psychicznego pozwoliły na oszacowanie częstotliwości podejmowania prób samobójczych, w kolejności wymienionych grup: 8,65% i 25,0%, co jest spójne z wynikami wcześniejszych badań.

Według danych z metaanalizy wykonanej przez Cucchi i wsp. 21,8% osób z jadłowstrętem psychicznym dokonuje w ciągu życia nie-samobójczych samouszkodzeń (*non-suicidal self-injury*, NSSI), definiowanych jako intencjonalne uszkodzenie tkanek ciała bez celu samobójczego (Cucchi i wsp., 2016).

Podobnie jak w przypadku zaburzeń depresyjnych, na pojawienie się zachowań samobójczych ma wpływ dłuższy czas trwania choroby, zauważa się również częstsze występowanie zachowań samobójczych i autoagresywnych wśród pacjentów z podtypem bulimicznym jadłowstrętu psychicznego (Bühren i wsp., 2014). Istotnym czynnikiem jest także doświadczenie traumy – głównie nadużycia seksualnego lub przemocy fizycznej, co według statystyk jest zarówno silnym predyktorem zaburzeń odżywiania, jak i zaangażowania w działania autoagresywne. Wskazuje się również na inne cechy predysponujące: impulsywność, nadmierną potrzebę kontroli, dyregulację emocjonalną, nadmierną reaktywność emocjonalną, styl poznawczy oparty na autodewaluacji, a także inne czynniki neurobiologiczne, takie jak dysregulację układu noradrenergicznego (Cucchi i wsp., 2016), a także wspólne podłoże genetyczne jadłowstrętu, depresji i zachowań samobójczych (Thornton i wsp., 2016). Dane z badań

autorstwa Svirko i Hawton (2007) wskazują, iż, w grupie pacjentów z restrykcyjnym typem jadłowstrętu psychicznego zachowania autoagresywne mogą również pełnić ważny mechanizm związany z dysocjacją, samokrytycznym stylem poznawczym, potrzebą kontroli i tendencjami obsesyjno-kompulsyjnymi.

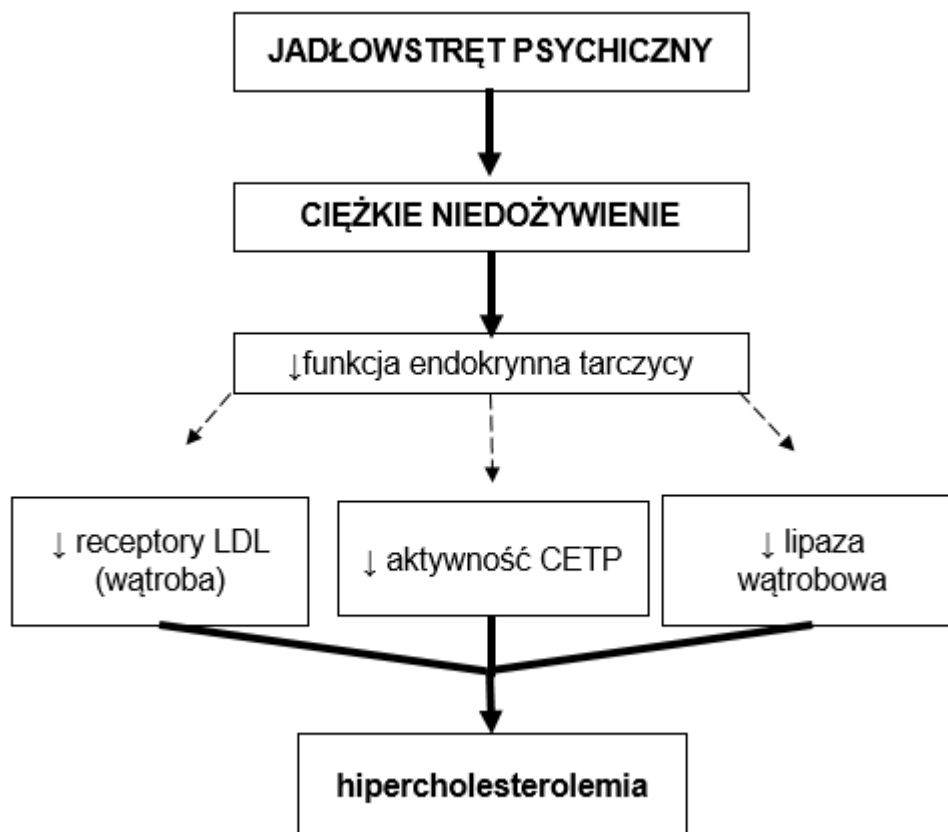
1.4. Związki między poszczególnymi powikłaniami biochemicznymi i psychologicznymi

Wymienione w rozdziale 1.3. zmiany biochemiczne: gospodarki lipidowej, funkcji endokrynej tarczycy, wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyny oraz zmiany psychologiczne: objawy depresyjne, zachowania samobójcze i autoagresywne można skategoryzować jako powikłania zwrotnie podtrzymujące objawy jadłowstrętu psychicznego. Dane literaturowe dostarczają informacji o wzajemnych powiązaniach wszystkich opisanych w pracy zmian biochemicznych i psychologicznych. Stały się one podstawą do zaprojektowania autorskiego badania empirycznego, opisanego w kolejnej części pracy. W niniejszym rozdziale dokonano charakterystyki tych interakcji na podstawie aktualnych doniesień naukowych, z uwzględnieniem mechanizmów łączących wybrane czynniki, a także zaprezentowano schematycznie konkretne powiązania w formie graficznej.

1.4.1. Gospodarka lipidowa a funkcja endokryjna tarczycy

Jedną z hipotez tłumaczących mechanizm powstawania nieprawidłowości w gospodarce lipidowej wśród pacjentów z jadłowstrętem psychicznym odwołuje się do związków z funkcjonowaniem tarczycy – narządu biorącego udział w regulacji metabolizmu lipoprotein. Hormony gruczołu tarczowego regulują m.in. aktywność: receptorów wątrobowych frakcji LDL, białka przenoszącego estry cholesterolu (CETP) i lipazy wątrobowej. W przebiegu jadłowstrętu psychicznego dochodzi do indukowanego niedożywieniem spadku stężenia T3, co może wpływać hamująco na przebieg procesów metabolicznych związanych z gospodarką lipoproteinową (Ohwada i wsp., 2006). W wyniku analiz za najsilniejsze predyktory zmian o charakterze hipercholesterolemii

z wysokimi poziomami frakcji LDL w jadłowstręcie uznano: masę ciała, poziom tkanki tłuszczowej oraz stężenia FT3 i FT4 (Feillet i wsp., 2000).



Rycina 2 Schemat związków między zmianami funkcji endokrynnej tarczycy i profilu lipidowego w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.

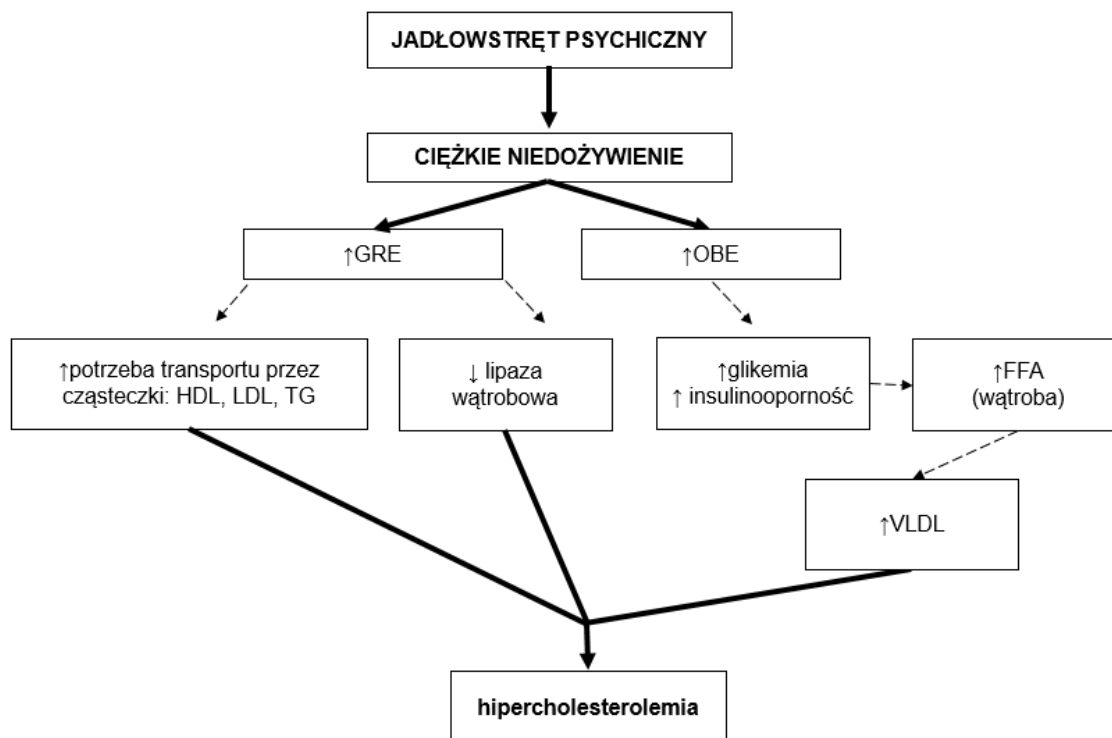
Źródło: Opracowanie własne.

1.4.2. Gospodarka lipidowa a wydzielanie greliny i obestatyny

W badaniach klinicznych odnotowano dodatnie korelacje między stężeniami greliny a frakcją cholesterolu HDL oraz szczytową wypornością (najmniejszą osiągalną gęstością) cząsteczek cholesterolu frakcji LDL. Ponadto, zwrócono uwagę na zmniejszoną aktywność lipazy wątrobowej obserwowanej wraz ze wzrostem stężeń greliny (Purnell i wsp., 2003). Początkowo podchodzono do związków między omawianym enterohormonem a zmianami w gospodarce lipidowej sceptycznie, natomiast późniejsze badania wykazały, że grelina wiąże się z cząsteczkami HDL i jest skoncentrowana we frakcjach lipidowych zawierających HDL (Beaumont i wsp., 2003), przez co uznano, że grelina może być transportowana przez cząsteczki HDL (Delporte,

2013; Purnell i wsp., 2003). Według aktualnego stanu wiedzy w transporcie acylowanej frakcji greliny udział biorą cząsteczki TG oraz LDL, natomiast desacylowana grelina występuje w osoczu w formie niezwiązanej (De Vriese i wsp. 2007).

Odkryto również związki między zmianami profilu lipidowego z innym enterohormonem – obestatiną. Białko to jest najczęściej badane w grupach pacjentów z otyłością i/lub z nieprawidłowościami gospodarki węglowodanowej, natomiast brakuje analiz wśród chorych na jadłowstręt psychiczny. Z badań Szentpeteri i wsp. (2018) prowadzonych w grupie pacjentów otyłych bez diagnozy cukrzycy, można wnioskować o istotnych dodatnich korelacjach między poziomem obestatyny a stężeniem apo-A1, stosunkiem procentowym dużych cząsteczek HDL, stężeniem dużych cząsteczek HDL. Według autorów związki te mogą wskazywać na potencjalne połączenie między nieprawidłową odpowiedzią żołądkowo-jelitową i zmniejszoną ekspresją wątrobową apo-A1 w tej grupie. W omawianym badaniu, ujemna korelacja między poziomem obestatyny a stosunkiem procentowym małych cząsteczek HDL nie osiągała granicznego poziomu istotności i nie wykryto związku między stężeniem obestatyny a poziomem małych cząsteczek HDL. Badacze odkryli dodatnią korelację między poziomem obestatyny a średnim rozmiarem cząsteczek LDL, ujemny istotny związek między stężeniem obestatyny a procentowym stosunkiem VLDL i stężeniem VLDL oraz dodatni związek z procentowym stosunkiem IDL i stężeniem IDL. Zdaniem autorów można wytłumaczyć to powiązaniem obestatyny z regulacją metabolizmu węglowodanowego, ponieważ insulinooporność i wysoka glikemia sprzyjają wytwarzaniu FFA w wątrobie, co prowadzi do podwyższonych stężeń VLDL. Wyniki analizy regresji wielokrotnej wykazały, iż stężenie VLDL jest jedynym niezależnym predyktorem poziomu obestatyny (Szentpéteri i wsp., 2018).



Rycina 3. Schemat związków między zmianami wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyny a profilem lipidowym w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.

Źródło: Opracowanie własne.

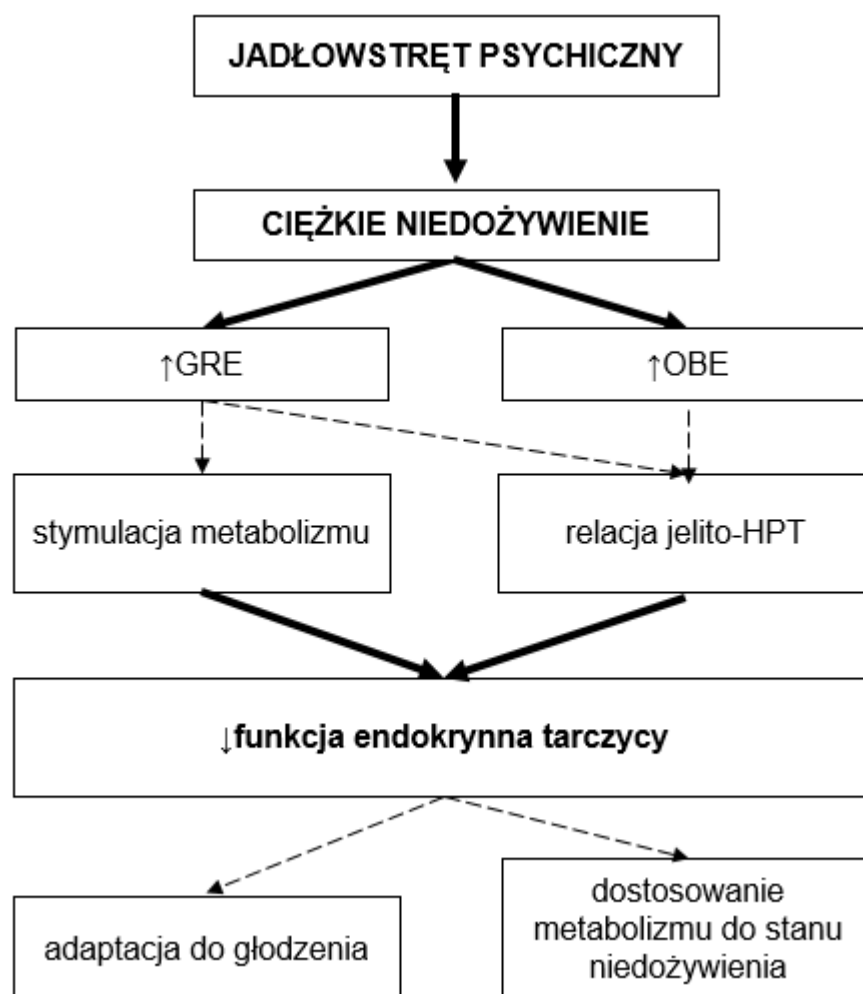
1.4.3. Funkcja endokrynną tarczycy a wydzielanie greliny i obestatyny

Ekspresja greliny odbywa się poza żołądkiem również w przysadce, podwzgórzu oraz tarczycy, a ponadto, wykazano, że podanie endogennej greliny skutkuje silnym wchłanianiem przez tarczycę (Ruchała i wsp., 2012). Wiele badań dowiodło, iż w różnych stanach zaburzonej pracy tarczycy obserwowane są zmiany w wydzielaniu greliny. W stanie niedoczynności tarczycy obserwowane są wysokie stężenia tego peptydu, zmniejszające się po leczeniu (Braclik i wsp. 2008; Gjedde i wsp. 2008; Kosowicz i wsp. 2010). Z kolei nadczynność tarczycy skorelowana jest z obniżonym stężeniem greliny, wyrównującym się po leczeniu (El Gawad i wsp. 2012; Kosowicz i wsp., 2010). Gurgul i wsp. (2012) zasugerowali, iż wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dokładnej analizy występujących zaburzeń metabolicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy. Autorzy odwołali się również do związków między funkcjonowaniem tarczycy a wydzielaniem greliny w stanie głodzenia i/lub jadłowstrętu psychicznego. Według nich

niedostateczna podaż pokarmu skutkuje zwiększeniem poziomu greliny w celu stymulacji metabolizmu, natomiast niskie stężenia hormonów tarczycy redukują wydatek energetyczny organizmu. Jest to zatem mechanizm adaptacyjny do sytuacji głodzenia (Gurgul i wsp. 2012; Troisi i wsp. 2015).

Ekspresja obestatyny, podobnie jak greliny, również występuje w komórkach tarczycy. W przypadku tego hormonu nie ma wielu publikacji koncentrujących się na korelacjach między wydzielaniem obestatyny a funkcjonowaniem endokrynnym tarczycy. Z opublikowanych dotychczas analiz wynika, że wysokie stężenia obestatyny korelują z niedoczynnością tarczycy, natomiast niskie – z nadczynnością (Grugul i wsp. 2012; Kosowicz i wsp., 2010).

Emami i wsp. (2014) w swoich badaniach równolegle prowadzili analizy nad greliną i obestatyną oraz ich związkami z funkcją endokrynną tarczycy. Oba hormony wykazywały ten sam kierunek korelacji, pomimo opozycyjnych właściwości w regulacji łaknienia. Autorzy wnioskują, iż możliwa jest wzajemna relacja między osią HPT a jelitem (Emami, Nazem i Hedayati, 2014).



Rycina 4. Schemat związków między zmianami wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyiny a funkcją endokrynną tarczycy w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.

Źródło: Opracowanie własne.

1.4.4. Gospodarka lipidowa a depresyjność, zachowania samobójcze oraz autoagresywne

Obserwacje kliniczne pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, u których zastosowano farmakoterapię statynami zapoczątkowały zainteresowanie naukowców ich niekardiologicznymi efektami leczenia, w tym wpływem na OUN. Okazało się bowiem, że wraz z wdrażaniem terapii i normalizacją parametrów profilu lipidowego wielu pacjentów wykazywało zmiany w zakresie funkcjonowania psychicznego – przede wszystkim zachowania, procesów poznawczych, rytmów dobowych, nastroju i zachowań

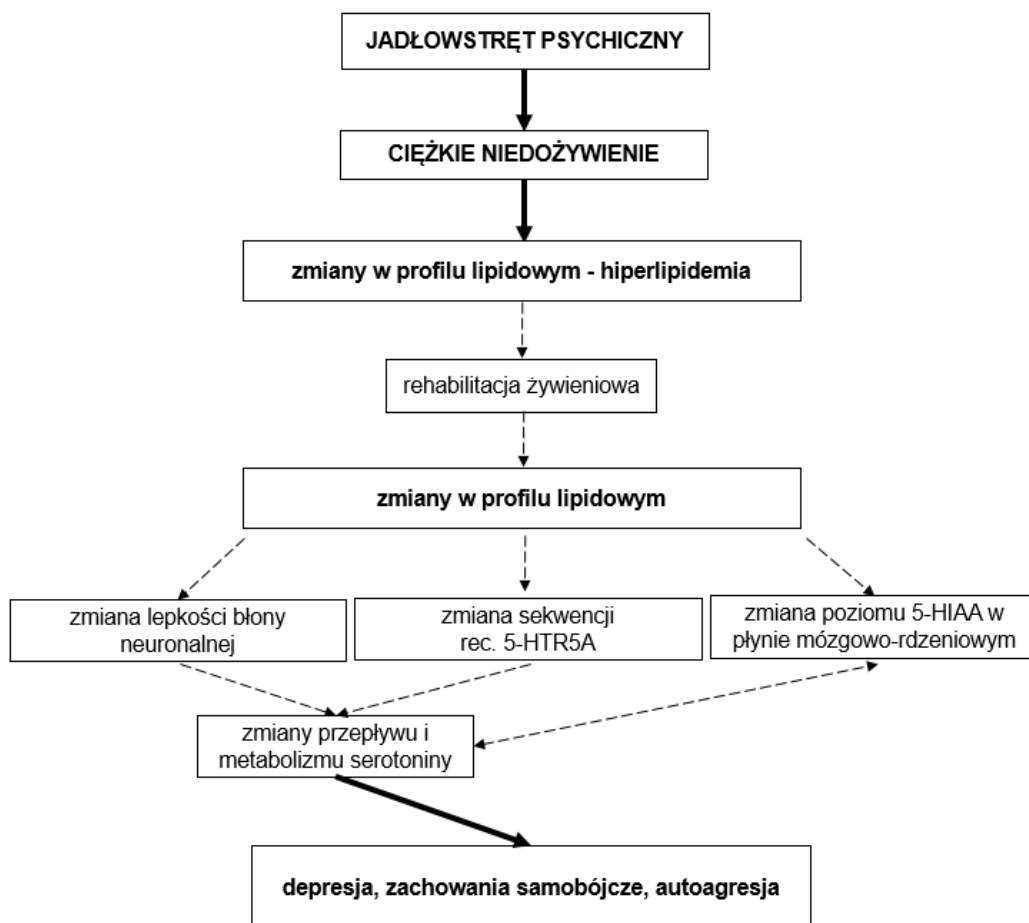
samobójczych. W 2004 roku na Uniwersytecie w Kalifornii – San Diego rozpoczęto prace nad *UCSD Statin Study*, randomizowanym badaniem, kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, które objęło 1000 osób badanych obu płci, różnych narodowości, grup etnicznych i rasowych w wieku powyżej 20 lat. W eksperymencie wykorzystano złożoną baterię testów do pomiarów funkcji poznawczych, zachowania, jakości życia, a także dokonano analiz biochemicznych, m.in.: stężenia 5-HT w surowicy oraz kwasu 5-hydroksyindoloctowego (5-HIAA) w moczu, będącego produktem metabolizmu tryptofanu i rozpadu serotoniny (Golomb i wsp., 2004). Dotychczasowe wyniki *UCSD Statin Study* oraz opisy serii przypadków wskazują na zmiany w zachowaniu po wdrożeniu terapii lekami hipolipemizującymi, takie jak: pojawienie się stanów dysforycznych, agresji, objawów depresyjnych, myśli o przemocy czy myśli samobójczych (Cham i wsp., 2016; Golomb i wsp., 2004; Golomb i wsp., 2015). W wielu badaniach prospektywnych odnotowano zależność między niższymi stężeniami cholesterolu a większą liczbą objawów depresji, niezależnie od wskaźnika masy ciała BMI, wieku i stosowanych leków obniżających stężenie lipidów (Strik i wsp., 2002). Metaanaliza prac opublikowanych w latach 2010-2016, w których dokonywano pomiaru składowych profilu lipidowego oraz poszukiwano związków z poszczególnymi cechami psychopatologicznymi dowiodła, iż istnieją powtarzające się kierunki zmian w obrębie profilu lipidowego charakteryzujące chorych z objawami depresji oraz zachowaniami samobójczymi (Pereira, 2017). Publikacje skupiające się na związkach depresji z profilem lipidowym wykazały, iż depresyjność jest negatywnie skorelowana z poziomem frakcji HDL (Lehto i wsp., 2010; Schwartz, Rowland i Beaver, 2014; Teofilo i wsp., 2014) jak również ze stężeniem frakcji LDL (Fang i wsp., 2013; Patra i wsp., 2014) oraz TCHOL (Patra i wsp., 2014). Z kolei badania koncentrujące się na zachowaniach samobójczych wykazały jeszcze inne zależności: istotnie niższe stężenia TCHOL u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi z historią podjęcia próby samobójczej w porównaniu z chorymi bez próby samobójczej (Antiyet i Rybakowski, 1996; Bartoli, 2017; Emet i wsp., 2015; Olie i wsp., 2011; Papadopoulou i wsp., 2013; Plana i wsp., 2010), niższe stężenia LDL (Emet i wsp., 2015) oraz istotnie niższe stężenia TG (Emet i wsp., 2015; Plana i wsp., 2010) wśród pacjentów z obecnymi myślami samobójczymi (Park, Lee B. H. i Lee S. H., 2014), wysokie stężenia HDL (Baek i wsp., 2014; Emet i wsp., 2015) oraz VLDL u pacjentów z depresją po niedawnej próbie samobójczej (Baek i wsp., 2014). Wyniki powyższych zależności najczęściej sprawdzano również z innymi możliwymi korelatami i nie wykazano wpływu ani BMI, stosowanej farmakoterapii, ani

innych zmiennych. Badacze zauważyli, iż powyższe kierunki zmian są bardziej dostrzegalne w grupach kobiet w porównaniu z mężczyznami (Emet i wsp., 2014; Olie i wsp., 2011). Szczegółowe analizy ukazały, iż u osób po zaplanowanych próbach samobójczych charakterystyczne są wyższe stężenia frakcji HDL, natomiast u osób po próbach impulsywnych, nieplanowanych – niższe stężenia TCHOL (Jokinen, Nordstrom A. i Nordstrom P., 2010).

Początkowo uważano, iż za zmiany w zachowaniu, depresyjność, zachowania samobójcze odpowiedzialne są leki stosowane w terapii hiperlipidemii. Odrzucono tę hipotezę powołując się na brak właściwości przekraczania bariery krew-mózg wielu leków stosowanych w farmakoterapii chorób sercowo-naczyniowych oraz uzyskanie wyników wskazujących na inne biologiczne wyjaśnienia zmian w zachowaniu po zastosowaniu statyn (przechodzących przez barierę krew-mózg), niezależne od efektów samej substancji leczącej (Golomb i wsp., 2015). W latach 90-tych XX w. przeprowadzono szereg badań poszukujących odpowiedzi na pytanie, czy redukcja cholesterolu przy pomocy diety również wpływa na depresyjność i zachowania samobójcze? W kilkunastoletnich badaniach epidemiologicznych, obejmujących ponad 400 tys. osób odnotowano, iż dla osób zmarłych na skutek śmierci samobójczej charakterystyczne były niższe stężenia cholesterolu w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną. Wyznaczono również graniczne stężenie TCHOL na 160 mg/dl, poniżej którego ryzyko zachowań samobójczych i autoagresywnych wzrasta trzykrotnie (Neaton i wsp., 1992). Co ważne, autorzy badania wykluczyli potencjalny wpływ innych istotnych czynników zwiększających ryzyko zachowań samobójczych – status społeczno-ekonomiczny, wiek, rasę. Naturalnie fizjologicznie niskie stężenia lipidów w surowicy również stanowią czynnik ryzyka depresji i zachowań samobójczych o porównywalnym stopniu zagrożenia, jak w przypadku pacjentów stosujących leki hipolipemizujące.

Poszukując neurobiochemicznych wyjaśnień patomechanizmu łączącego depresyjność, zachowania samobójcze i zmiany lipoprotein autorzy powołują się na kilka kluczowych teorii, najczęściej opierających się na założeniu, iż stężenie cholesterolu w surowicy może być markerem stężeń w OUN. Pierwsza z nich mówi o tym, iż obniżone poziomy lipidów peryferyjnych mogą zmieniać lepkość lipidową błony neuronalnej, co skutkuje zmianą ekspozycji transportera serotoniny i zmniejszeniem przepływu serotoniny (De Berardis i wsp., 2012). Kolejna wskazuje, iż cholesterol koreluje dodatnio z poziomem kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w płynie mózgowo-

rdzeniowym (Asellus, Nordstrom i Jokinen, 2010). Ponadto, powołuje się na obniżone poziomy centralnych lipidów, które mogą wpływać na plastyczność synaps, co w rezultacie może skutkować ogólną dysfunkcją OUN oraz zmieniającymi się wzorami zachowania (Lee i Kim, 2011). Inna hipoteza sugeruje, iż sekwencje w receptorze 5-HTR5A są związane z wysokimi stężeniami TG, co wskazuje na powiązania układu serotonergicznego z homeostazą metaboliczną OUN (Zhang i wsp., 2010). Powołując się na badania in vivo i post-mortem, zauważalna jest niedoczynność serotonergiczna u samobójców i osób po poważnych próbach samobójczych. Ta zmniejszona aktywność predysponuje do zachowań impulsywnych i agresywnych, prawdopodobnie z powodu załamania funkcji hamującej przedsionkowej kory przedczołowej w wyniku mniejszego dopływu serotoniny (Kamali, Oquendo i Mann, 2001).



Rycina 5. Schemat związków między zmianami profilu lipidowego a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.

Źródło: Opracowanie własne.

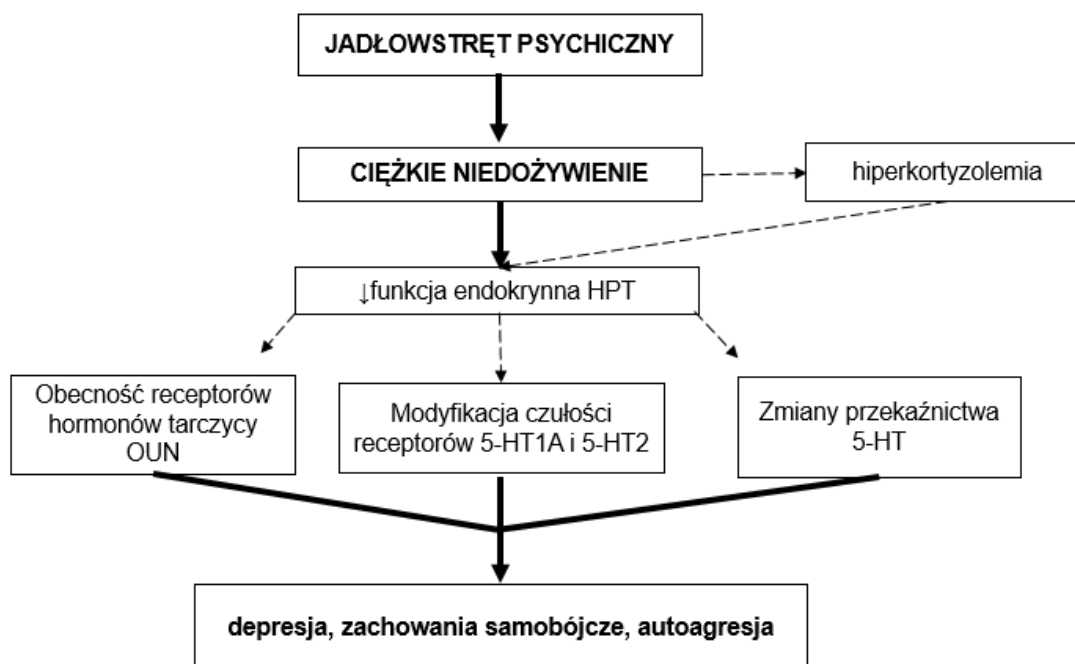
1.4.5. Funkcja endokrynną tarczycy a depresyjność, zachowania samobójcze oraz autoagresja

Implikacje hormonów tarczycy w depresji są przedmiotem wielu badań, natomiast ich wyniki pozostają niejednoznaczne. Kliniczne obserwacje wskazują jednak na przyspieszenie leczenia depresji przy suplementacji lewotyrosyną wśród pacjentów wymagających tego typu farmakoterapii. Wśród chorych z diagnozą depresji przeanalizowano profil hormonalny tarczycy i wykazano, iż charakterystyczne są przede wszystkim obniżone stężenia FT3, przy jednoczesnym poziomie TSH w granicach normy (Berent i wsp., 2014). Jest to profil zbliżony do wyników testów pacjentów w zaawansowanym stadium jadłowstrętu psychicznego.

Tłumacząc związek między funkcją endokrynną tarczycy a depresyjnością zwraca się uwagę na szereg czynników wiążących hormony tarczycy z OUN. Po pierwsze, receptory hormonów tarczycy są obecne głównie w korze mózgowej, ciele migdałowatym, splocie naczyniówkowym i strukturach neurogenezy: hipokampie i opuszce węchowej (Williams, 2008). Ponadto, hormony tarczycy modyfikują ekspresję genów kodujących mielinę, neurotrofyny i białka zaangażowane w sygnalizację wewnątrzkomórkową (Hiroi i wsp., 2006). Działają też neuroprotekcynie, zmniejszając czułość receptorów serotoninowych 5-HT1A i indukują wzrost czułości receptora 5-HT2, co z kolei prowadzi do zwiększenia serotoninowego przekazywania nerwowego (Bauer i wsp., 2002). Zauważono również współtowarzyszące objawy depresji u pacjentów z autoimmunologicznym i immunologicznym podłożem chorób tarczycy. W związku z tym, autorzy proponowali, aby obecność przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (aTPO) była używana jako marker podatności na depresję (van de Ven i wsp. 2012).

Badacze analizowali również związki zachowań samobójczych z funkcją endokrynną gruczołu tarczowego. W eksperymencie Duval i wsp. (2010) dokonywano pomiarów stężeń hormonów wydzielanych na poszczególnych etapach osi HPT w grupie pacjentów z depresją, którą podzielono na dwie podgrupy w zależności od historii podjętej próby samobójczej. Wykazano niższe stężenia FT4 w podgrupie pacjentów z podjętą próbą samobójczą w porównaniu z drugą podgrupą. Zaobserwowano również, iż osoby badane po niedawnej próbie samobójczej wyróżniały się niższym stężeniem FT4, mniejszym stosunkiem FT4:FT3 oraz zmniejszoną wieczorną odpowiedzią TSH na TRH (Duval i wsp. 2010). Do wyjaśnienia rezultatów autorzy posłużyli się hipotezami

dotyczącymi chronobiologicznej dysregulacji na poziomie przysadki mózgowej, obniżonej aktywności centralnej TRH czy też niskim poziomem mRNA TRH w jądrze okołokomorowym mierzonym post mortem u pacjentów z depresją z silnymi myślami samobójczymi. Zmiany te hipotetycznie wpływają na zmniejszoną aktywność podwzgórzową TRH w celu stymulowania produkcji i magazynowania TSH w przysadce mózgowej, co z kolei powiązано z hiperkortyzolemią (Alkemade i wsp., 2003; Duval i wsp., 2010). Badanie na dużej grupie włoskich pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazało, że osoby podejmujące próby samobójcze prezentują niższe poziomy FT3 niż pacjenci bez prób samobójczych. Ponadto, autorzy zwrócili uwagę na tendencję do niższych poziomów TSH u pacjentów po próbach samobójczych (Pompili i wsp., 2012). Pompili i wsp. (2012) również odwołali się do hipotezy związanej z niskim poziomem mRNA TRH w jądrze okołokomorowym. Zwrócili także uwagę, że TSH na poziomie normy u osób po próbach samobójczych może sugerować tymczasowość obniżonych poziomów FT3 i FT4 wynikającą z odpowiedzi stresowej na kryzys psychiczny prowadzący do podjęcia próby. Nadmierne wydzielanie TRH może stanowić mechanizm kompensacyjny w celu utrzymania stałego poziomu hormonów tarczycy oraz normalizacji aktywności układu serotoninowego u pacjentów z depresją (Duval i wsp., 2010). Pompili i wsp. (2012) wnioskują, iż może dochodzić do dwóch potencjalnych wariantów: jeśli mechanizmy kompensacyjne są efektywne, obniżenie aktywności 5-HT, charakterystyczne dla stanów obniżonego nastroju, prowadzi do szeregu modyfikacji biologicznych w organizmie, m. in. osi HPT, które mają na celu przywrócenie wydajnego funkcjonowania receptorów serotoninowych. Jeśli mechanizmy kompensacyjne nie są skuteczne, dysfunkcja receptorów 5-HT utrzymuje się, co najprawdopodobniej jest przyczyną pogłębiania się symptomów depresji, podejmowania prób samobójczych i zmian w funkcjonowaniu hormonalnym tarczycy.



Rycina 6. Schemat związków między zmianami funkcji endokrynnej tarczycy a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.

Źródło: Opracowanie własne.

1.4.6. Wydzielanie enterohormonów: greliny i obestatyny a depresyjność, zachowania samobójcze i autoagresja

Rola enterohormonów, zwłaszcza tych przechodzących przez barierę krew-mózg i posiadających receptory w OUN, w etiopatogenezie chorób psychicznych jest aktualnie ważnym obszarem zainteresowania badaczy. Grelina, jako peptyd oddziałujący na osie endokrynne, których funkcje są zmodyfikowane u pacjentów z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi oraz posiadający receptory w obszarach związanych z regulacją emocji, jest jednym z najczęściej badanych białek.

Badania na modelach zwierzęcych wykazały, iż podanie greliny wywołuje u gryzoni stres oraz zachowania lękowe i depresyjne (Hansson i wsp., 2011) jak również, że podwyższone poziomy greliny u myszy predysponowały do reakcji antylękowych i antydepresyjnych (Lutter i wsp., 2008).

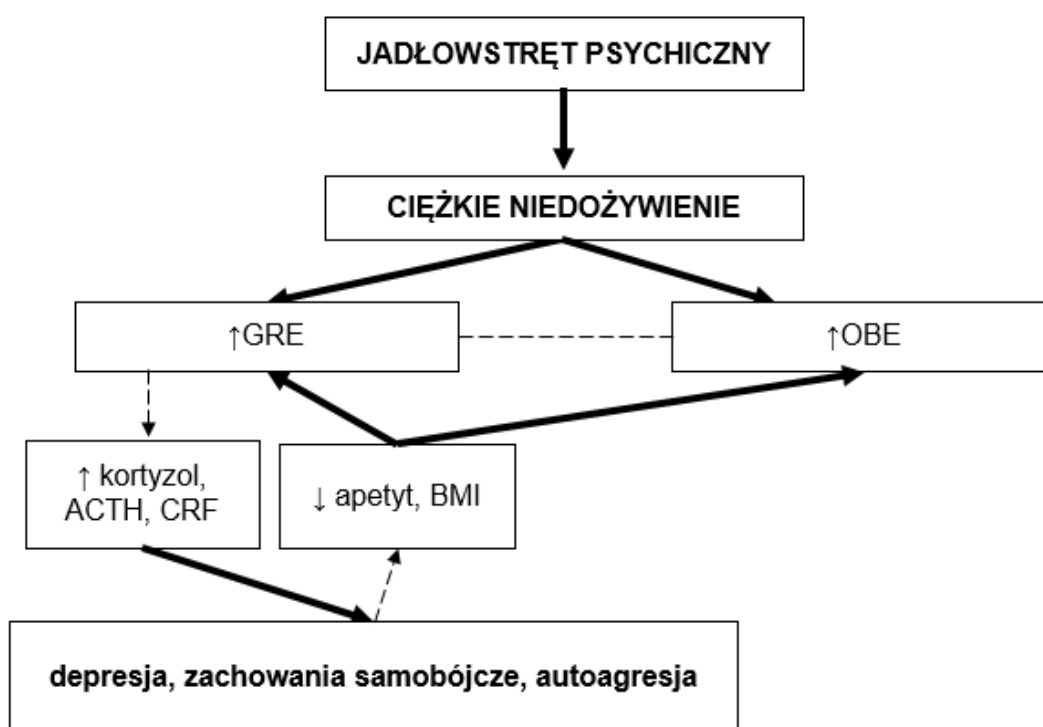
Dotychczasowe badania wskazują, iż pacjenci z diagnozą depresji mają istotnie wyższe stężenia greliny w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast po uzyskaniu poprawy w funkcjonowaniu psychicznym obserwuje się u nich zmniejszenie stężenia tego enterohormonu, nie wykazując różnic z osobami zdrowymi (Ozsoy i wsp., 2014). Potwierdza to teorię o adaptacyjnej funkcji greliny w sytuacjach silnego i/lub przewlekłego stresu, wywołanego np. depresją, jak i to, że ten enterohormon może odgrywać rolę endogennego antydepresanta (Ozsoy i wsp., 2014). Inne wytłumaczenie zmian stężeń greliny wśród chorych na depresję to powiązanie częstych objawów pojawiających się w przebiegu zaburzenia afektywnego: zmniejszenia apetytu i utraty masy ciała, które jednocześnie wiążą się z działaniem greliny (Ozsoy i wsp., 2014). Kolejna hipoteza odnosi się do dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA), gdzie grelina indukuje wzrost wydzielania kortyzolu, ACTH, CRF (Kluge i wsp., 2011; Schmid i wsp., 2005). Z kolei nadreaktywność osi HPA jest uważana za jeden z mechanizmów biologicznych predysponujących do rozwoju depresji (Lamers i wsp., 2013).

Zachowania samobójcze są również skorelowane z poziomem greliny. Jak wynika z badań, obserwowany jest istotnie wyższy poziom greliny u osób po próbach samobójczych w porównaniu z grupą kontrolną (Kurt i wsp., 2008), natomiast związek ten był niezależny od innych analizowanych zmiennych: płci, wieku, BMI, poziomu leptyny oraz TCHOL (Kurt i wsp., 2008). Badania Atescelik i wsp. (2017) wskazują na wzrost stężenia greliny w surowicy pacjentów z większym stopniem depresji oraz podejmujących próby samobójcze. Autorzy opisanych wyżej badań wyjaśniają uzyskane wyniki powołując się na powiązania greliny z funkcjonowaniem osi HPA.

W badaniu Ralevski i wsp. (2018) wzięto pod uwagę cechy osobowościowe takie jak: wrażliwość na nagradzanie (i zdolność do odraczania gratyfikacji) oraz impulsywność, zdolność do samokontroli, które charakteryzują osoby dokonujące samouszkodzeń. Wyniki ujawniły pozytywną korelację stężeń greliny acylowanej ze zmienną wrażliwości na nagradzanie, natomiast brak było związku z wrażliwością na karę. Kolejna istotna korelacja dodatnia dotyczyła poziomu greliny i mniejszej zdolności do samokontroli oraz trudności w planowaniu. Odnotowano również tendencję do wyższych stężeń enterohormonu u badanych z wysokimi wynikami na skali impulsywności motorycznej.

Rola obestatywy w patomechanizmie depresji i zachowań samobójczych nie jest dostatecznie przebadana. Prowadzono kilka badań na modelach zwierzęcych, w których

koncentrowano się na działaniu lękogennym i stresogennym peptydu (Szakács i wsp., 2015), który najprawdopodobniej jest mediowany przez grelinę i aktywację osi HPA, głównie produkcję CRH. W badaniu Szakacs (2017) po iniekcji obestatyny u myszy zaobserwowano poza zachowaniami lękowymi, również depresyjne. Zgodnie z interpretacją autorów, obestatyna może działać poprzez sygnalizację receptora greliny GHSR. GHSR1a posiada szeroką ekspresję w regionach mózgu związanych ze stresem i lękiem, tj. podwzgórze, przedni płat przysadki, ciało migdałowe i hipokamp. Ekspresję obestatyny wykazano dotychczas jedynie w przednim płacie przysadki mózgowej, jednakże jej modulujący wpływ na zachowania żywieniowe, lęk, depresję, funkcje pamięci, rytmy dobowe, a także cechy neuroprotektoryjne peptydu, sugerują złożoną interakcję z obszarami mózgu odpowiedzialnymi za integrację powyższych procesów.



Rycina 7. Schemat związków między zmianami wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyny a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.

Źródło: Opracowanie własne.

2. Cele pracy

Jadłowstręt psychiczny jest zaburzeniem odżywiania, powodującym szereg powikłań somatycznych i psychicznych, które zwrótnie mogą podtrzymywać objawy choroby. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na potencjalne interakcje między poszczególnymi powikłaniami somatycznymi, m. in. zmianami w gospodarce lipidowej, hormonalnej tarczycy, wydzielaniu enterohormonów: greliny i obestatyny. Odnotowano również hipotetyczne interakcje powyższych zmian z powikłaniami psychicznymi w jadłowstręcie psychicznym – obniżeniem nastroju i prezentowaniem zachowań autoagresywnych i samobójczych. W oparciu o literaturę przedmiotu oraz dotychczasowe wyniki i wnioski z badań empirycznych nad wybranymi zmianami biochemicznymi oraz psychicznymi w przebiegu jadłowstrętu psychicznego sformułowano poniższe pytania badawcze:

1. Czy opisywane w literaturze zmiany biochemiczne i psychiczne są obecne u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia w porównaniu z osobami zdrowymi?
2. Czy opisywane w literaturze zmiany biochemiczne i psychiczne w przebiegu jadłowstrętu psychicznego są zależne od danych czynników: aktualne BMI, wielkość utraty masy ciała podczas choroby, długość choroby, wiek? Czy można określić czynnik najsilniej determinujący omawiane zmiany?
3. Czy pomiędzy opisywanymi w literaturze zmianami biochemicznymi i psychicznymi występują wzajemne zależności, które mogłyby potwierdzać zaprezentowaną hipotezę o interakcyjności omawianych zmian?

Postawione pytania badawcze warunkowały sformułowanie kilku celów badań własnych, aby móc szeroko eksplorować problematykę niniejszej pracy. Celem badań własnych było:

1. Scharakteryzowanie wybranych zmian biochemicznych i psychicznych w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia.

2. Zbadanie korelacji między poszczególnymi czynnikami biochemicznymi i psychicznymi w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia z potencjalnymi determinantami tych zmian: BMI, wielkością redukcji BMI podczas choroby, długością trwania choroby.

3. Analiza korelacji między poszczególnymi czynnikami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia.

Bazując na doniesieniach z dotychczasowych badań nad poszczególnymi zmianami biochemicznymi czy psychologicznymi w grupie chorych na jadłowstręt psychiczny zaproponowano poniższe hipotezy badawcze:

H1: W stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym dochodzi do zmian biochemicznych o charakterze: hiperlipidemii, zmniejszonego stężenia FT3 , wyższych stężeń greliny (GRE), obestatyny (OBE) oraz GRE:OBE w porównaniu z grupą kontrolną (GK) oraz rekomendowanymi normami. W stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym dochodzi do zmian psychologicznych: zwiększonej depresyjności i występowania zachowań samobójczych (ZS) i/lub autoagresywnych (ZA), co istotnie odróżnia pacjentki od GK.

H2: Potencjalnymi determinantami wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych są: BMI i redukcja BMI (R-BMI) podczas choroby oraz czas trwania choroby w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym.

H3: Pomiędzy wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi występują istotne korelacje w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym.

Przeprowadzone badania empiryczne mogą stanowić materiał porównawczy dla prac eksplorujących tę problematykę. Innowacyjnością w zaprojektowanym badaniu jest holistyczne podejście do przebiegu zmian biochemicznych i psychologicznych oraz poszukiwanie ich interakcji i najważniejszych determinant. Wyniki badań mogą potencjalnie przyczynić się do wskazania najistotniejszych czynników ryzyka powikłań biochemicznych i psychologicznych w stanie znacznego niedożywienia w przebiegu jadłowstrętu psychicznego, a tym samym przyczynić się do poprawy diagnostyki i leczenia tego zaburzenia.

3. Materiały i metody

W niniejszym rozdziale zaprezentowano materiały i metody, które wykorzystano w prowadzeniu badań własnych. W związku ze złożonością badań, podzielono opis materiałów i metod na: kryteria doboru do grupy chorych na jadłowstręt psychiczny i kontrolnej oraz ogólny opis przebiegu badań, a także metody wykorzystane do analiz biochemicznych (oznaczenia profilu lipidowego, stężeń TSH, FT3 i FT4) oraz immunoenzymatycznych oznaczeń enterohormonów: greliny i obestatyny. Opisano również metody prowadzenia pomiarów psychometrycznych – stopnia depresyjności przy użyciu skal: BDI i HDRS oraz zbierania danych dotyczących zachowań autoagresywnych i samobójczych. Na końcu rozdziału opisano przebieg analiz statystycznych.

3.1. Dobór do grup biorących udział w badaniu

Zgodnie ze wstępnymi założeniami projektu, minimalna liczba osób badanych wynosiła 60 - po 30 w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (AN) i 30 w grupie kontrolnej (GK). Przed przystąpieniem do rekrutacji sformułowano szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia dotyczące obu grup (por. tab. 1). W związku z nadreprezentacją dziewcząt w grupie pacjentów chorujących na jadłowstręt psychiczny, do badania rekrutowane były wyłącznie dziewczęta.

Odnosząc się do poszczególnych kryteriów włączenia i wyłączenia, warto zaznaczyć, iż diagnoza jadłowstrętu psychicznego w grupie AN stawiana była na podstawie kryteriów diagnostycznych klasyfikacji DSM-5 oraz ICD-10, uzupełniona o strukturalizowany wywiad psychiatryczny oraz polską wersję wywiadu K-SADS. Ponadto, każda pacjentka była oceniana przez dwóch lekarzy psychiatrów, aby diagnozę uznać za jednoznaczną. Kryterium dotyczące wartości BMI poniżej 15 kg/m² oparto na klasyfikacji stopnia ciężkości jadłowstrętu oraz poziomu niedożywienia, zaproponowanego w DSM-5. Jest to klasyfikacja odnosząca się do osób dorosłych, dlatego w celu zminimalizowania ryzyka błędnego uznania osoby badanej za znacznie niedożywioną, wartość BMI porównywano z wskaźnikami z siatek centylowych dla populacji polskiej, dobranych odpowiednio do płci, wieku i masy ciała pacjenta, a dodatkowo zwracano uwagę na obserwowane fizyczne objawy znacznego

niedożywienia. Zarówno w grupie AN i GK obowiązkowym kryterium włączenia do badań było udzielenie świadomej zgody na udział w badaniu przez osobę badaną i jej opiekuna. Precyzyjną informację o założeniach, celu, przebiegu oraz metodach badań prezentowano ustnie oraz pisemnie w formularzu (por. załącznik 1.), następnie uczestnicy i opiekunowie dobrowolnie podpisywali formularz świadomej zgody na udział w badaniu (por. załącznik 2).

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia do grup biorących udział w badaniu.

Grupa:	Kryteria włączenia:	Kryteria wyłączenia:
AN	1. Wiek między 11-18 r.ż. 2. Rozpoznanie jadłowstrętu psychicznego w oparciu o aktualnie obowiązujące kryteria diagnostyczne. 3. BMI $\leq$ 15 kg/m². 4. Świadoma zgoda pacjenta i opiekuna na udział w badaniach.	1. Przewlekła choroba somatyczna. 2. Inna choroba psychiczna pierwotna względem jadłowstrętu psychicznego. 3. Brak/wycofanie zgody pacjenta i/lub opiekuna na udział w badaniach.
GK	1. Wiek między 11-18 r.ż. 2. Świadoma zgoda osoby badanej i opiekuna na udział w badaniach.	1. Przewlekła choroba somatyczna. 2. Choroba psychiczna. 3. Brak/wycofanie zgody osoby badanej i/lub opiekuna na udział w badaniach.

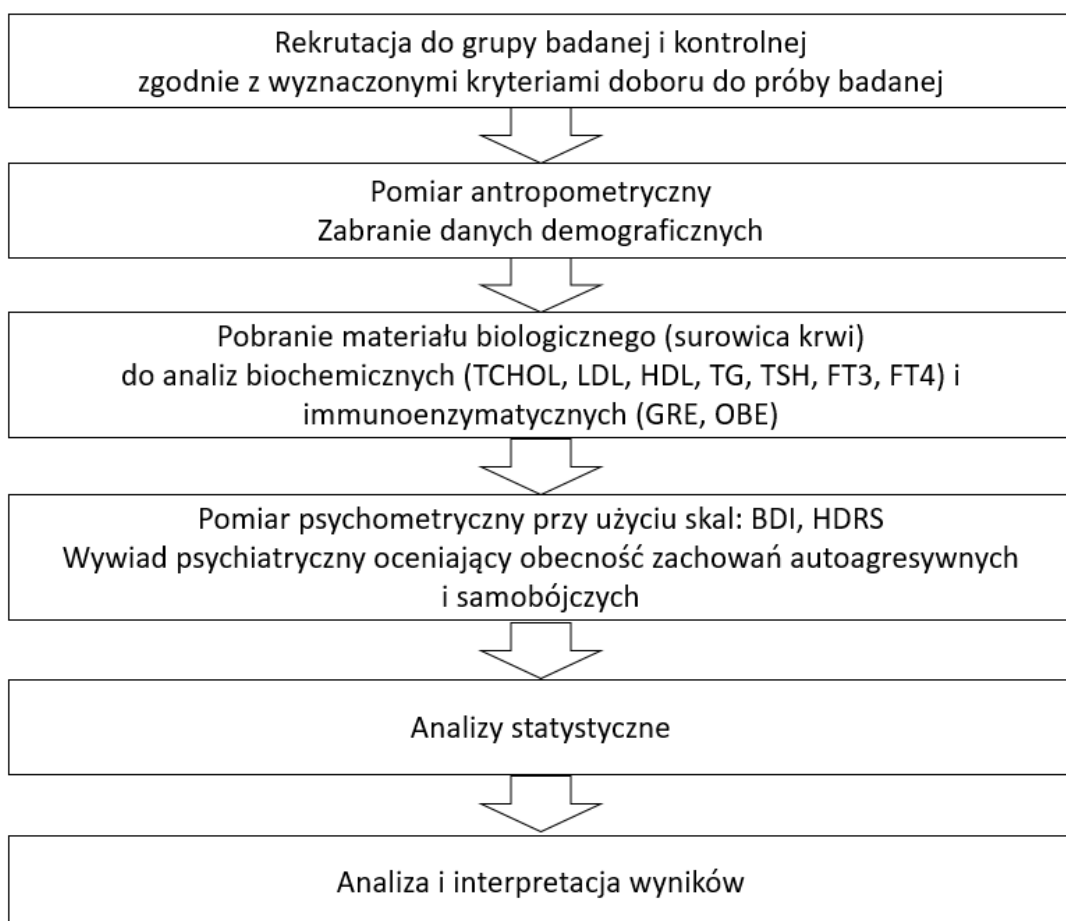
Źródło: Opracowanie własne.

Kryteria wyłączenia w grupie AN obejmowały występowanie przewlekłej choroby somatycznej i/lub choroby psychicznej pierwotnej względem jadłowstrętu psychicznego. Kryterium to pozwoliło na możliwie najpewniejsze wykluczenie powinowactwa eksplorowanych zmian biochemicznych i psychologicznych do innego

stanu chorobowego niż jadłowstręt. W GK również obowiązywały kryteria wskazujące na brak przewlekłych chorób somatycznych i psychiatrycznych. Oceniane było to poprzez dane z wywiadu, badanie przedmiotowe i ustrukturalizowany wywiad psychiatryczny przeprowadzony przez klinicystę. W obu grupach kryterium wyłączenia z eksperymentu był brak udzielenia lub wycofanie w trakcie badań zgody przez osobę badaną i/lub opiekunów prawnych.

3.2. Opis przebiegu badań

Po uzyskaniu pozytywnej opinii Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 1029/13 dotycząca projektu „Biologiczne uwarunkowania poznania społecznego w jadłowstręcie psychicznym” – por. załącznik 3 oraz uchwała 718/18 z wydzieleniem tematu niniejszej pracy doktorskiej, - por. załącznik 4) rozpoczęto prowadzenie badań z zakresu różnych uwarunkowań biologicznych. Badania opisane w niniejszej pracy były prowadzone w latach 2016-2019 i miały charakter wieloetapowy. Schemat przebiegu badań zaprezentowano na rycinie 8.



Rycina 8. Schemat przebiegu badań.

Źródło: Opracowanie własne.

W pierwszym etapie rekrutowano uczestniczki badania. Rekrutację prowadzono w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, wśród pacjentek hospitalizowanych z powodu jadłowstrętu psychicznego. Odbывała się ona w pierwszym tygodniu pobytu w szpitalu osoby chorej. Pacjentki musiały spełniać kryteria włączenia do badania (opisane szczegółowo w poprzednim podrozdziale). Przy prowadzeniu rekrutacji, zarówno opiekunowie, jak i pacjentki, otrzymywały rzetelną informację na temat prowadzonych badań oraz formularz świadomej zgody na udział w badaniu.

GK stanowiło 30 uczennic z Gimnazjum w Swarzędzu, które charakteryzowały się zbliżonym wiekiem i wzrostem do grupy AN. Osoby z GK zostały przebadane w celu wykluczenia chorób somatycznych i psychicznych przez lekarza psychiatrę dzieci

i młodzieży. Podobnie jak w grupie AN, również przedstawiono uczennicom i ich opiekunom szczegółowe informacje o przebiegu badania.

Kolejnym etapem było wykonanie pomiarów antropometrycznych, standardowo wykonywanych przy przyjęciu do szpitala: pomiar masy ciała w lekkiej odzieży (w razie potrzeby skorygowany o wyniki pomiaru ciała rano na czczo w białej odzieży) oraz pomiar długości ciała. Na podstawie tych danych wyliczono wartość BMI dla każdej z pacjentek. Przeprowadzono wywiady, dzięki którym zebrano niezbędne dane demograficzne i dane dotyczące przebiegu choroby: wiek, czas trwania choroby, maksymalną masę ciała osiągniętą przed chorobą.

3.2.1. Metody analiz biochemicznych

Materiał biologiczny w postaci krwi żyłnej pobierano w godzinach porannych (7:00-8:00) na czczo. W grupie AN pełna krew żylna była pobierana w ramach standardowych procedur w ciągu pierwszych dni hospitalizacji – część materiału przeznaczano na oznaczenia biochemiczne profilu lipidowego oraz stężeń TSH, FT3 i FT4, wykonywane przez laboratorium szpitalne Szpitala Klinicznego nr 5 im. K. Jonschera w Poznaniu. Pozostałe ok. 15 ml pełnej krwi żyłnej przeznaczano na oznaczenia immunoenzymatyczne enterohormonów: greliny i obestatyny. Po pobraniu krwi do probówek z przyśpieszaczem wykrzepiania i żelem separującym, pozostawiono ją w temperaturze pokojowej przez ok. 30 minut, w kolejnym kroku – odwirowano w 1000 xg przez 15 minut. Surowica została rozdzielona do polipropylenowych probówek oraz zamrożona – początkowo przez dobę w -20 °C, a następnie -80 °C do momentu zebrania odpowiedniej ilości probówek do wykonania oznaczeń. W GK przebieg pobierania i zabezpieczania materiału biologicznego przebiegał analogicznie.

Pomiar stężeń enterohormonów został wykonany przez doświadczonego specjalistę z zakresu diagnostyki medycznej w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UMP. Pomiary stężeń greliny wykonano przy pomocy metody oznaczeń immunoenzymatycznych ELISA. Wykorzystano wariant podwójnego wiązania tzw. wariant kanapkowy (ang. *sandwich ELISA*). Metoda polega na inkubacji przeciwciał specyficznych dla badanej cząsteczki z antygenem, a następnie z roztworem swoistej immunoglobuliny. Procedura odbywa się na płytce polistyrenowej 96-cio dołkowej. Oba

przeciwciała odznaczają się powinowactwem do innych fragmentów badanego białka, co powoduje powstanie warstw, które następnie inkubuje się roztworem przeciwciała drugorzędowego, wyznakowanego odpowiednim enzymem. W niniejszym badaniu pomiarów dokonano wykorzystując odczynniki firmy EIAab® o zakresie oznaczeń między 0,156-10 ng/mL, z minimalnym oznaczalnym stężeniem wynoszącym 0,39 ng/mL. Procentowy współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej wynosił: <6,1%, a międzyseryjnej - <9,3%. Z kolei do pomiarów stężeń obestatyny użyto testów immunoenzymatycznych (ELISA) z odczynnikami firmy EIAab® o zakresie oznaczeń między 15,6-1000 pg/mL, z minimalnym oznaczalnym stężeniem wynoszącym 0,39 pg/mL. Procentowy współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej wynosił <6,7%, a współczynnik zmienności międzyseryjnej - <9,8%. Oznaczenia wykonano zgodnie z instrukcją producentów, z potrójnym powtórzeniem oznaczeń.

W kolejnym etapie dodawany jest określony substrat, warunkujący reakcję barwną. Pomiar zmiany barwy wykonywany jest przy pomocy spektrofotometru, a wynik porównywany z próbami z krzywej kalibracyjnej. W niniejszym badaniu odczytu gęstości optycznej dokonano przy użyciu czytnika spektrofotometrycznego (Biochrom Asys UVM 340, Cambridge, UK), dla długości fali 450 nm $\pm$ 10 nm, tuż po zastopowaniu reakcji barwnej.

Zgodnie z zaleceniami metodologicznymi wszystkie oznaczenia wykonano w dwóch powtórzeniach. Do oceny statystycznej wykorzystano średnią z obydwu pomiarów. Stężenia w próbkach badanych wyliczano stosując 4-parametrowy algorytm (ang. *4 parameter logistic*).

3.2.2. Metody analiz psychometrycznych

W kolejnym etapie wykonano pomiary psychometryczne, obejmujące ocenę nastroju, zachowań autoagresywnych i samobójczych. Depresyjność oceniano przy pomocy narzędzi stosowanych powszechnie przez klinicystów oraz wykorzystywanych w publikacjach naukowych. Wybrano dwie skale: samoopisową - Inwentarz Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory* – BDI) oraz wypełnianą przez klinicystę - Skalę Depresji Hamiltona (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression* – HDRS).

BDI stworzył A. Beck w latach 60-tych XX wieku. W czasach obecnych jest najpowszechniej używaną skalą do subiektywnej oceny depresyjności. Zawiera 21 twierdzeń, które dotyczą objawów depresji obserwowanych w ostatnich 2 tygodniach. BDI zawiera 4-stopniową skalę odpowiedzi (od 0 do 3 pkt), a wynik ogólny obliczany jest na podstawie sumy punktów ze wszystkich pytań. Interpretacja wyników zakłada trzy punkty odcięcia: poniżej 11 pkt – brak depresji lub lekkie obniżenie nastroju; 11-27 pkt – depresja umiarkowana; powyżej 27 pkt – ciężka depresja (Beck, 1961). Zgodnie z danymi z metaanaliz wersji oryginalnej, spójność wewnętrzną BDI można określić jako współczynnik α równy 0,86 dla pacjentów psychiatrycznych oraz 0,81 dla pacjentów niepsychiatrycznych (Beck, Steer i Carbin, 1988). Charakterystyka psychometryczna polskiej adaptacji również wskazuje na wysoką wartość współczynnika α – 0,92 dla pacjentów z depresją oraz 0,93 dla grupy kontrolnej (Zawadzki, Popiel i Pragłowska, 2009). Autorzy analizy charakterystyki psychometrycznej tego narzędzia w polskim tłumaczeniu podkreślają jego dużą trafność diagnostyczną (Zawadzki i wsp., 2009).

HDRS jest skalą do oceny klinicznej, autorstwa M. Hamiltona, stworzoną w późnych latach 50-tych XX wieku (Hamilton, 1960). Narzędzie występuje w dwóch wersjach – zawierającej 21 i 17 pytań. W niniejszym badaniu wykorzystano wersję krótszą, ze względu na fakt, iż zawiera wyłącznie pozycje odwołujące się do objawów depresji (wersja dłuższa obejmuje również pytania o objawy współtowarzyszące), co zwiększa trafność pomiaru. Test służy do pomiaru objawów depresji obserwowanych u pacjenta w ciągu ostatniego tygodnia. Skala odpowiedzi jest zróżnicowana od 3- do 5-stopniowej. Interpretacja wyników oparta jest na sumie uzyskanych punktów, zgodnie z punktami odcięcia: 0-7 pkt - brak zaburzeń depresyjnych; 8-12 pkt - łagodna depresja; 13-17 pkt - depresja o nasileniu umiarkowanym; 18-29 pkt - ciężka depresja oraz 30-52 pkt - bardzo ciężka depresja (Hamilton, 1960). Dane psychometryczne wskazują, iż odznacza się współczynnikiem α na poziomie 0,91-0,94 (Reynolds i Kobak, 1995). Polska wersja HDRS jest rekomendowana jako trafne i rzetelne narzędzie do oceny depresji u pacjentów chorujących psychiatrycznie (Pużyński, 1993), jak i somatycznie (Wiglus i wsp., 2016).

Zarówno BDI, jak i HDRS są narzędziami powszechnie używanymi do oceny objawów depresyjnych w grupie pacjentów z jądłowstrętem psychicznym – dorosłych oraz w okresie adolescencji. Zastosowanie tych skal daje możliwość porównywania uzyskanych wyników z wynikami dotychczas opublikowanych badań. Zdecydowano się na użycie tych skal w omawianym badaniu w związku z ograniczeniem wiekowym wersji

HDRS dla dzieci, czyli CDRS - zalecanej do badania dzieci w wieku 6-12 lat (Mayes i wsp., 2010). Narzędzia do pomiaru depresyjności u adolescentów, takie jak RADS charakteryzują się wysoką zgodnością uzyskiwanych wyników z wynikami uzyskanymi przy pomocy HDRS (Reynolds, 2010).

Wykorzystanie obu skal do pomiaru depresyjności wynika z ich silnej korelacji wśród pacjentów psychiatrycznych ($r = 0,72-0,92$) (Beck i wsp., 1988; Reynolds i Kobak, 1995), a także wskazań klinicystów do użycia skal jako wzajemnie się uzupełniających podczas oceny depresji pacjentów psychiatrycznych.

Pomiar depresyjności przy pomocy skal: BDI oraz HDRS był wykonywany w pierwszym tygodniu hospitalizacji pacjentek biorących udział w niniejszym badaniu. Zgodnie z instrukcjami, kwestionariusz BDI realizowany był przez osoby badane samodzielnie w formie papier-ołówek, natomiast pomiar skalą HDRS wykonywany był przez klinicystę.

Ze względów organizacyjnych rekrutacji do grupy kontrolnej, niemożliwe było wykorzystanie skali HDRS, a jedynie BDI. Badanie to odbywało się analogicznie jak w grupie pacjentek – test wykonywany był samodzielnie w formie papier-ołówek.

Dane z pomiarów przeliczono sumarycznie na wyniki ogólne oraz zinterpretowano zgodnie z wymienionymi wyżej skalami interpretacji wyników, opisanych w publikacjach źródłowych (Beck, 1961; Hamilton, 1960). Obie skale zawierają pytania dotyczące utraty apetytu i/lub ubytku masy ciała – pytania te w przypadku niniejszego badania mogą fałszywie podwyższać wyniki ogólne na skalach do oceny depresji ze względu na fakt, iż utrata apetytu i/lub redukcja masy ciała mogą stanowić objawy choroby zasadniczej (jadłowstrętu psychicznego). Ze względu na trudności interpretacyjne przy odrzuceniu pozycji odnoszących się do zmian apetytu i masy ciała, postanowiono zostawić te pytania w przebiegu badania pacjentek z jadłowstrętem psychicznym, przy jednoczesnym uwzględnieniu, iż obecność tych objawów nie jest specyficzna dla depresji.

Dane odnośnie zachowań autoagresywnych (ZA) oraz zachowań samobójczych (ZS) zbierane były podczas wywiadu psychiatrycznego. Osoby badane były pytane o obecne lub przeszłe (w ciągu życia) zachowania, w których intencjonalnie uszkadzały własne ciało (przykładowo dokonywały nacięć na skórze, uderzały się, podpalały itd.), a także o obecne lub przeszłe myśli, plany i próby samobójcze. W celu ułatwienia analiz statystycznych osoby biorące udział w badaniu zaklasyfikowano dychotomicznie do dwóch grup: wykazujących zachowania autoagresywne i niewykazujących (obecnie

i w przeszłości) zachowań autoagresywnych oraz wykazujących zachowania samobójcze i niewykazujących (obecnie i w przeszłości) zachowań samobójczych.

3.2.3. Metody analiz statystycznych

Analiza różnic międzygrupowych oparta została na porównywaniu istotności różnic średnich lub median wybranych parametrów. Aby przeprowadzić analizy odpowiednimi testami, sprawdzono normalność rozkładów przy pomocy testu Shapiro-Wilka. Zgodne z rozkładem normalnym były zmienne TCHOL, TG, FT3 i FT4. Zmienne: TCHOL, FT3, FT4 nie różniły się pod względem wariancji, dlatego porównano ich średnie w obu grupach testem t-Studenta, natomiast w zmiennej TG odnotowano różnice pod względem wariancji, więc zastosowano test Cochran-Coxa. Pozostałe zmienne: wiek, BMI, TSH, LDL, HDL, GRE, OBE, GRE:OBE, BDI nie spełniały warunków rozkładu normalnego, mediany porównano przy pomocy testu U Manna-Whitney'a. Istotne różnice zaobserwowano porównując zmienne: GRE, BDI, LDL, TSH, BMI. Zmienne dotyczące objawów: zachowań autoagresywnych (ZA) oraz zachowań samobójczych (ZS) zdychotomizowano i sprawdzono dokładnym testem Fishera.

Analizy korelacji między zmiennymi wykonano przy użyciu testu korelacji liniowej Pearsona dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz korelacji porządku rang Spearmana dla zmiennych o rozkładzie innym niż normalny. Interpretacje sił korelacji oparto na klasyfikacji według J.Guilford'a | 0,0-0,1 | – korelacja nikła; | 0,1-0,3 | – korelacja słaba; | 0,3-0,5 | – korelacja umiarkowana; | 0,5-0,7 | – korelacja wysoka; | 0,7-0,9 | – korelacja bardzo wysoka; | 0,9-1,0 | – korelacja niemalże pełna).

Za próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$. Ze względu na wielość analizowanych zmiennych i liczebność grupy AN, przeprowadzono dodatkowe analizy mocy testów w celu określenia prawdopodobieństwa odrzucenia fałszywej hipotezy zerowej. Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami do prowadzenia badań naukowych, przyjęto jako dolną granicę mocy statystycznej wartość 0,8 (Galeman i Carlin, 2014).

Analizy statystyczne wykonane zostały przy pomocy programu do analiz statystycznych Statistica (producent: StatSoft), wersja 13.3.

4. Wyniki

Uzyskane dane opracowano statystycznie, a niniejszy rozdział został poświęcony na prezentację wyników analiz. Przedstawione rezultaty dotyczą charakterystyki oraz porównań grup AN i GK pod kątem danych demograficznych oraz danych podstawowych związanych z przebiegiem choroby wśród pacjentek z grupy AN. Następnie zaprezentowano wyniki analiz zmiennych z zakresu zmian biochemicznych oraz psychologicznych, a na końcu przedstawiono analizę korelacyjną, mającą na celu weryfikację wzajemnych interakcji między poszczególnymi zmiennymi. Analizy zmiennych z zakresu zmian biochemicznych i psychologicznych przedstawiono w formie porównań międzygrupowych, a także porównań z obowiązującymi normami laboratoryjnymi (w przypadku parametrów lipidogramu oraz hormonów związanych z gospodarką tarczycy) czy normami testowymi (w przypadku wyników ogólnych BDI i HDRS). Przedstawiono również korelacje między poszczególnymi zmiennymi a potencjalnymi czynnikami determinującymi zmiany w przebiegu jadłowstrętu psychicznego – wartością BMI, wielkością redukcji BMI (R-BMI) oraz czasem trwania choroby. Wszystkie uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabelarycznej i/lub graficznej.

4.1. Analiza porównawcza grup biorących udział w badaniu

Analizując grupy biorące udział w badaniu zwrócono uwagę na ich dopasowanie względem wieku [lata] (średnie: AN $14,633 \pm 1,81$; GK $15,379 \pm 1,474$; $p=0,281$) oraz wzrostu [m] (średnie: AN $1,622 \pm 0,061$; GK $1,645 \pm 0,047$; $p=0,203$). W obszarze tych zmiennych badane grupy nie różniły się między sobą istotnie. Zgodnie z charakterem omawianego zaburzenia, w grupie AN średnia wartość BMI [kg/m^2] ($13,639 \pm 1,164$) była istotnie niższa niż w grupie GK ($19,805 \pm 3,843$; $p=0,000$) (por. tab. 2, ryc. 9). Ponadto, w grupie AN zbadano zmienną redukcji BMI (R-BMI [kg/m^2]), czyli różnicy między wartością BMI przed chorobą oraz wartości BMI w pierwszym dniu hospitalizacji. Zmienna R-BMI jest bardziej obiektywna od zmiennej mierzącej wielkość redukcji masy ciała (R-mc [kg]), ze względu na duże różnice w długości ciała osób badanych. Średnia R-BMI u osób badanych wynosiła $4,855 \pm 2,223$, średnia R-mc wyniosła $12,910 \pm 6,138$. W kontekście czasu trwania choroby średnia wyniosła $1,345 \pm 0,484$, a badane pacjentki zazwyczaj chorowały 1-2 lata. Wyniki prezentuje tabela 2.

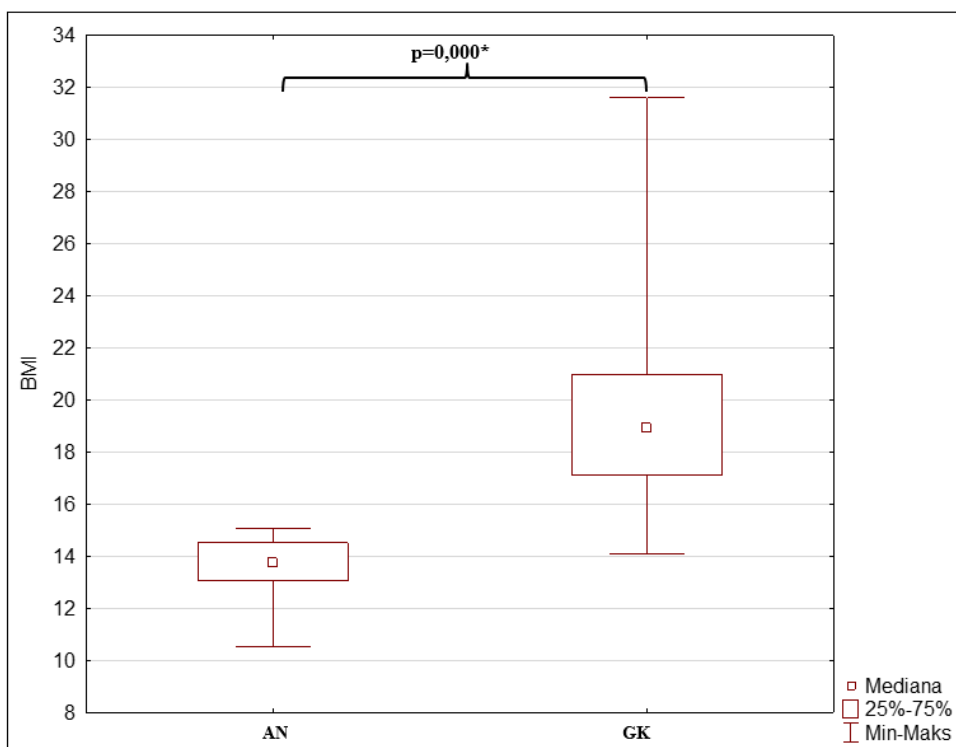
Tabela 2. Porównanie grup AN i GK pod względem zmiennych: wieku, wzrostu, BMI, oraz charakterystyka grupy AN pod względem zmiennych: R-BMI, R-mc, czas choroby.

		N ważnych	Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	SD	Istotność p
Wiek [lata]	AN	30	14,633	14,500	11,000	17,000	1,810	ns
	GK	30	15,379	15,000	14,000	18,000	1,474	
Wzrost [m]	AN	30	1,622	1,610	1,520	1,790	0,061	ns
	GK	30	1,645	1,640	1,510	1,750	0,047	
BMI [kg/m ²]	AN	30	13,639	13,706	10,539	15,009	1,164	0,000*
	GK	30	19,805	18,907	14,099	31,603	3,843	
R-BMI [kg/m ²]	AN	30	4,855	4,407	1,401	12,169	2,223	-
R-mc [kg]	AN	30	12,910	11,550	5,000	36,000	6,13	-
Czas choroby [lata]	AN	30	1,357	1,000	1,000	2,000	0,488	-

* Istotność statystyczna $p < 0,05$

ns – brak istotności statystycznej

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 9. Porównanie BMI w grupach AN i GK

Źródło: Opracowanie własne.

4.2. Analizy zmiennych dotyczących zmian biochemicznych

W kontekście badanych zmiennych związanych z parametrami biochemicznymi i psychologicznymi, będącymi głównym przedmiotem zainteresowania niniejszej pracy, również odnotowano różnice międzygrupowe, a także odstępstwa od zalecanych norm laboratoryjnych i związki korelacyjne. Wyniki analiz statystycznych dotyczących zmian biochemicznych zaprezentowano w tabelach i rycinach poniżej w podziale na kategorie badanych zmian.

4.2.1. Analizy zmiennych profilu lipidowego

W zakresie parametrów profilu lipidowego istotne statystycznie różnice dotyczyły zmiennych TCHOL [mg/dl] (AN 207,379±42,579; GK 175,640±35,216; p=0,005), LDL [mg/dl] (AN 127,607±37,507; GK 86,269±43,082; p=0,001) oraz TG [mg/dl] (AN 105,069±39,111; GK 63,24±19,936; p=0,000) – w grupie AN odnotowano wyższe wyniki niż w GK, podobnie jak w przypadku HDL [mg/dl] (AN 59,500±11,667; GK

61,805±13,843; $p=0,473$), jednak różnica ta była nieistotna statystycznie (por. tab. 3). Wyniki przeanalizowano pod kątem mocy statystycznej – wszystkie istotne różnice wykazywały się wysoką mocą statystyczną.

Tabela 3. Porównanie parametrów profilu lipidowego w grupach AN i GK.

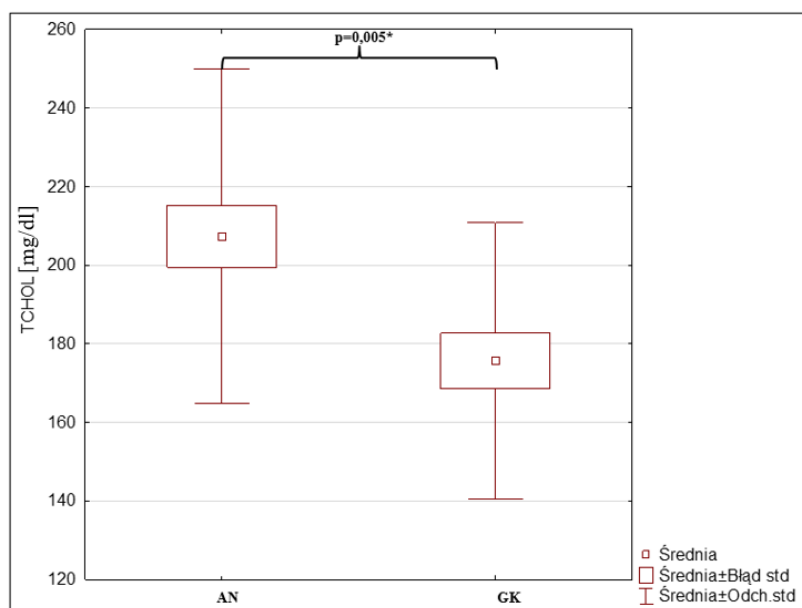
		Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	SD	Istotność p	Moc testu
TCHOL [mg/dl]	AN	207,379	210,000	120,000	297,000	42,579	0,005*	1
	GK	175,640	174,000	109,000	243,000	35,216		
LDL [mg/dl]	AN	127,607	128,000	57,000	214,000	37,507	0,001*	1
	GK	86,269	101,400	41,000	159,400	43,082		
HDL [mg/dl]	AN	59,500	59,500	33,000	83,000	11,667	ns	-
	GK	61,805	57,907	49,099	102,603	13,843		
TG [mg/dl]	AN	105,069	101,000	45,000	222,000	39,111	0,000*	0,95
	GK	63,240	64,000	21,000	98,000	19,936		

* Istotność statystyczna $p<0,05$

ns – brak istotności statystycznej

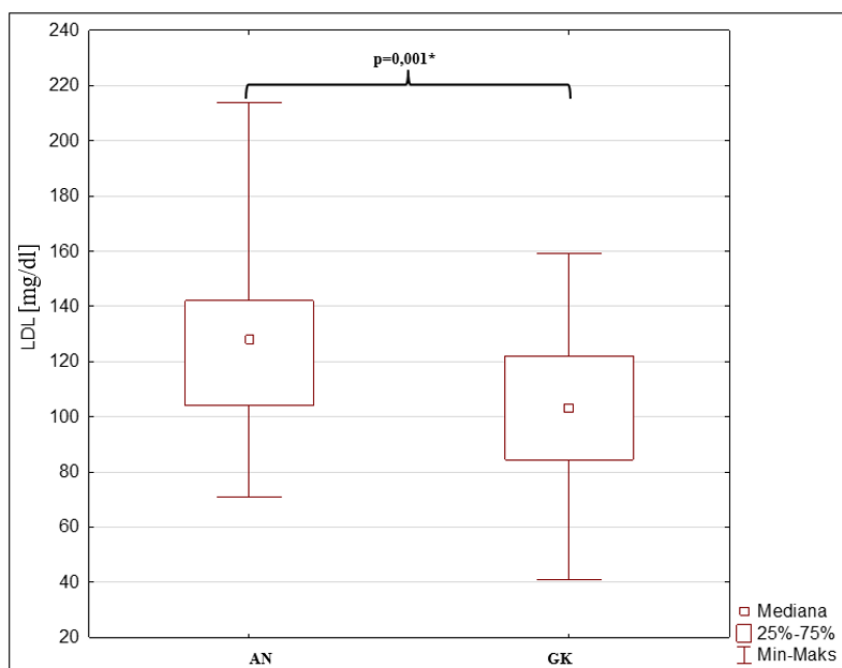
Źródło: Opracowanie własne.

Na rycinach 10-13 zaprezentowano graficznie rozkłady stężeń (średnie lub mediany oraz SD) poszczególnych składowych profilu lipidowego w obu grupach, wskazując na istotne statystycznie różnice w zakresie poziomu TCHOL, LDL i TG – wyższe stężenia w grupie AN (por. ryc. 10-13).



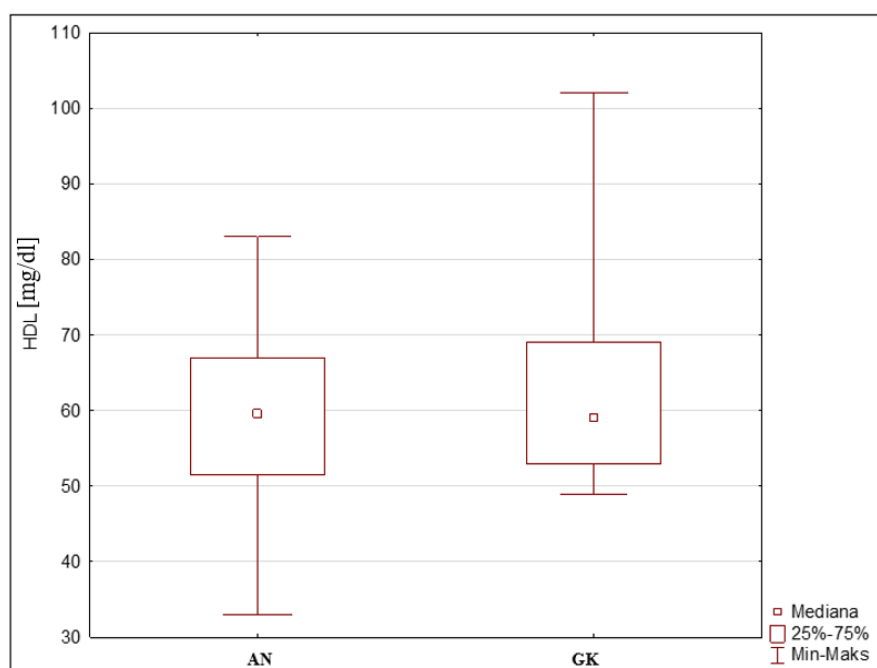
Rycina 10. Porównanie stężeń TCHOL [mg/dl] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



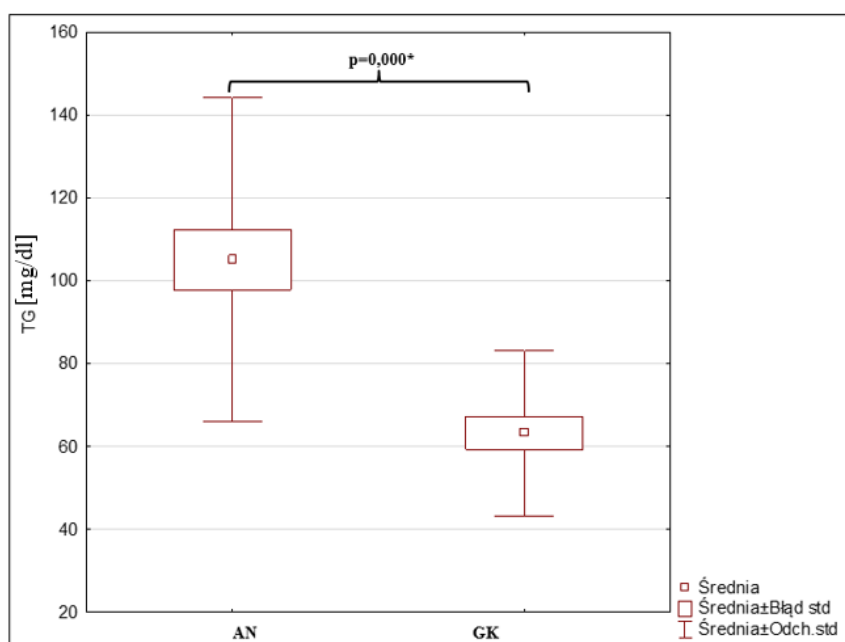
Rycina 11. Porównanie stężeń LDL [mg/dl] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 12. Porównanie stężeń HDL [mg/dl] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 13. Porównanie stężeń TG [mg/dl] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.

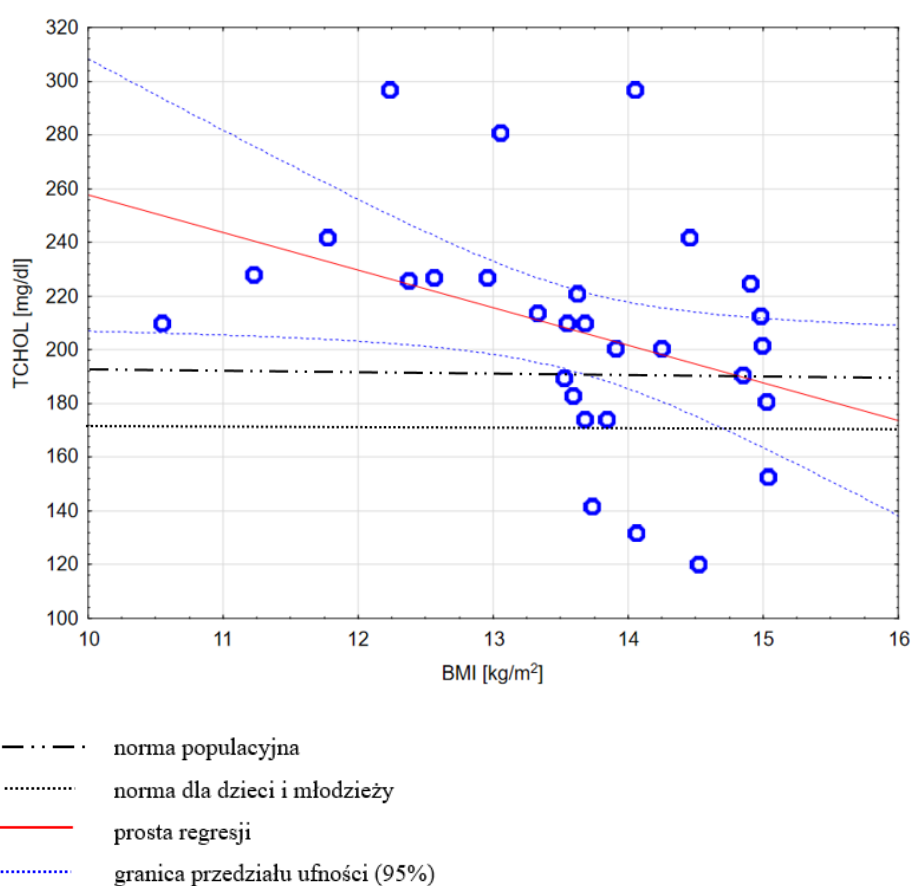
Zgodnie z założoną hipotezą H1 oraz różnicami międzygrupowymi wskazującymi na istotnie wyższe stężenia poszczególnych parametrów profilu lipidowego w grupie AN, postanowiono porównać uzyskane wyniki w tej grupie z obowiązującymi normami laboratoryjnymi. Odniesienie stanowiły kryteria interpretacji stężeń lipoprotein u dzieci i młodzieży zaproponowane przez Panel Ekspertów *National Cholesterol Education Program* (Myśliwiec i wsp., 2013; NCEP, 1992). oraz kryteria dla populacji ogólnej (dorosłej) zgodne z aktualnymi rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Miażdżycowego (ESC/EAS, 2016).

Tabela 4. Porównanie stężeń lipoprotein w grupie AN z normami lipidogramu dla dzieci i młodzieży wg Panelu Ekspertów NCEP.

	Średnia (AN)	Norma (dzieci i młodzież)	Norma (populacja ogólna)
TCHOL [mg/dl]	207,379	<170	<190
LDL [mg/dl]	127,607	<110	<115
HDL [mg/dl]	59,500	>45	>48
TG [mg/dl]	105,069	<90	<150

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: ESC/EAS, 2016; Myśliwiec i wsp., 2013; NCEP, 1992.

Średnie stężenie TCHOL w grupie AN (207,379 mg/dl) przekracza zakresy rekomendowane zarówno przez NCEP dla dzieci i młodzieży (<170 mg/dl) oraz normę dla populacji ogólnej zalecaną przez ESC/EAS (<190 mg/dl). W celu dokładniejszej analizy zjawiska, wykonano wykres rozrzutu uzyskanych wyników stężeń TCHOL w grupie AN, a także zestawiono je względem wartości BMI, jako wskaźnika zaawansowania niedożywienia ilościowego (por. ryc. 14). Wykres rozrzutu umożliwia zaobserwowanie, iż poziom TCHOL u większości osób badanych przekraczał obie lub jedną z zalecanych norm. Również widoczna jest tendencja do osiągania wyższych stężeń TCHOL przez pacjentki o niższym BMI.

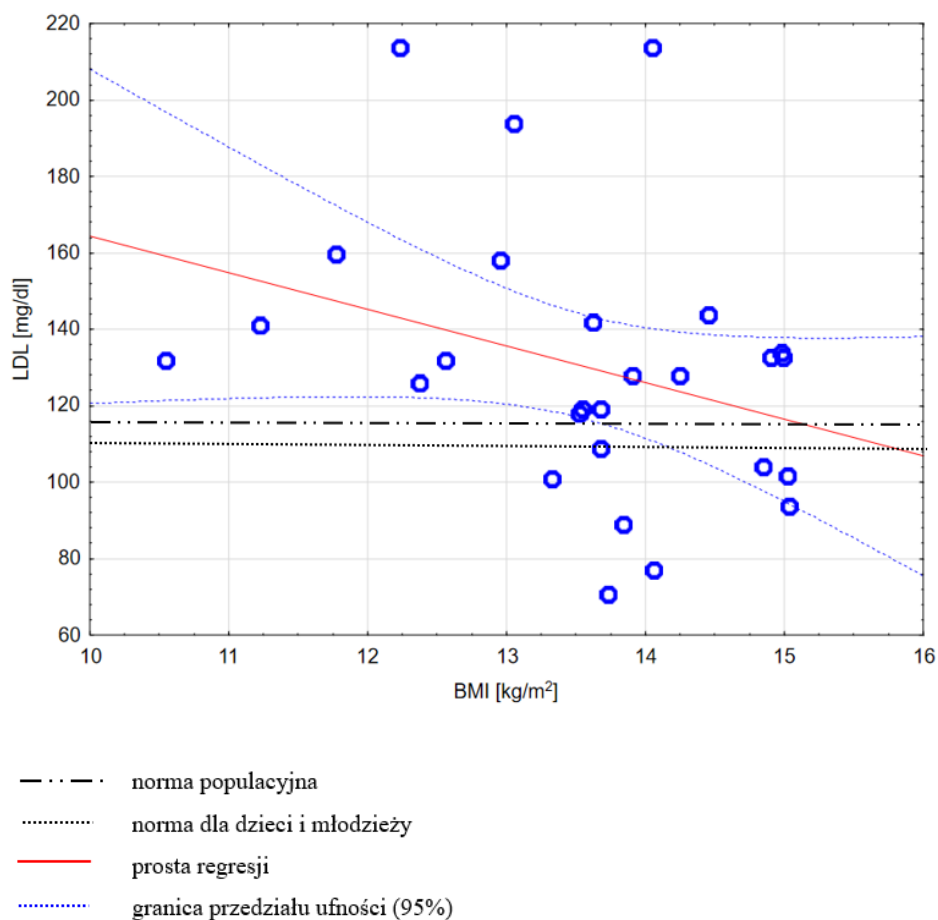


Rycina 14. Rozkład stężeń TCHOL względem BMI w grupie AN porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

Podobnie jak w przypadku średniego stężenia TCHOL, średni poziom frakcji LDL w grupie AN (127,607 mg/dl) przekraczał zalecane przez NCEP (<110 mg/dl) i ESC/EAS (<115 mg/dl) normy. Wykres rozrzutu, zaprezentowany na rycinie 15

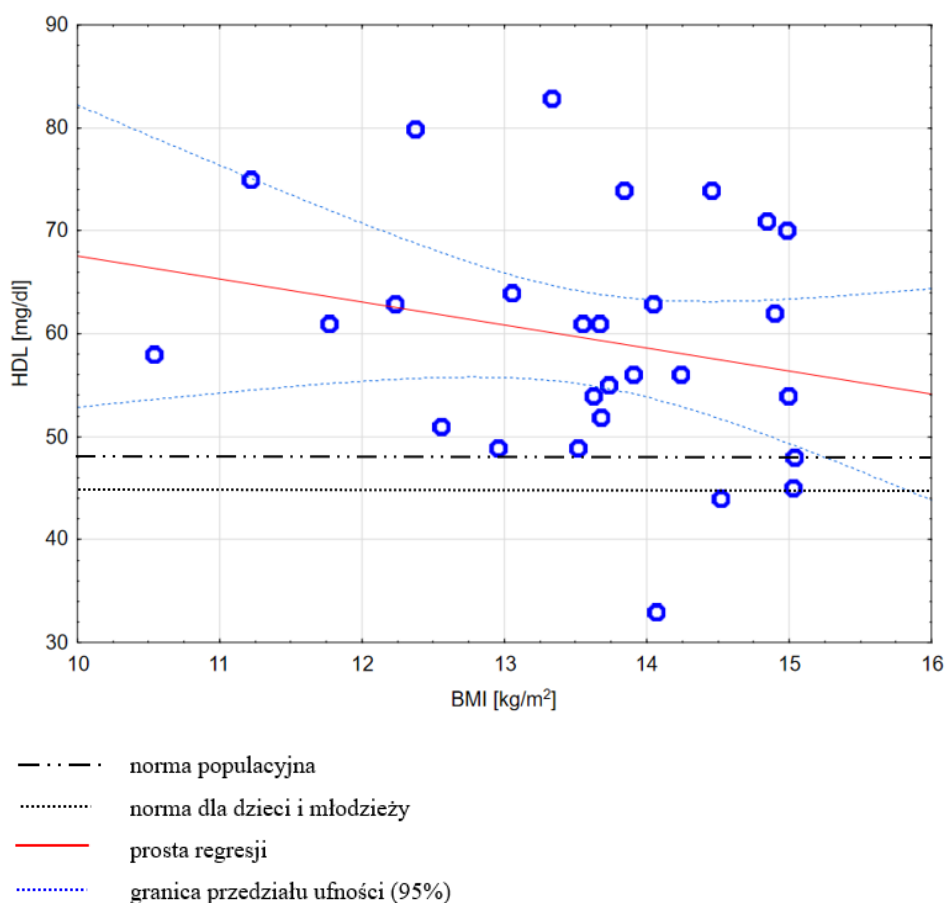
uwidacznia podobną tendencję – do osiągania wyższych stężeń LDL przez pacjentki o niższym wskaźniku BMI.



Rycina 15. Rozkład stężeń LDL względem BMI w grupie AN porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

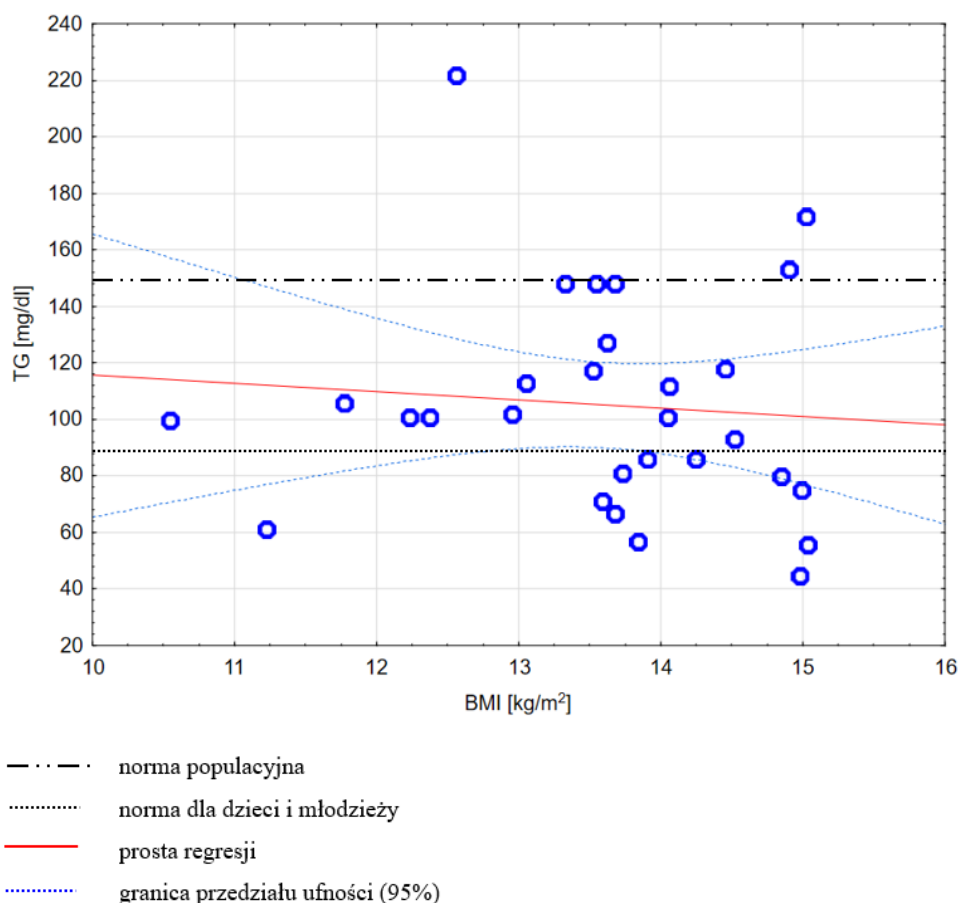
Pod kątem frakcji HDL, zalecenia NCEP i ESC/EAS wskazują na porównywalne minimalne prawidłowe stężenie (kolejno: >45 mg/dl i >48 mg/dl dla kobiet). Większość pacjentek z grupy AN osiągnęła wyższe niż minimalnie rekomendowane stężenia HDL, wykres rozrzutu również wskazuje na tendencję do uzyskiwania większych stężeń HDL przez pacjentki o niższym BMI. Prezentuje to rycina 16.



Rycina 16. Rozkład stężeń HDL względem BMI w grupie AN porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

Średni poziom TG w grupie AN (105,069 mg/dl) przekracza normę zaproponowaną przez NCEP dla dzieci i młodzieży (<90 mg/dl), natomiast jest niższy w stosunku do normy dla populacji ogólnej, zaproponowanej przez ESC/EAS (<150 mg/dl). Wykres rozrzutu uzyskanych stężeń względem BMI wskazuje mniejszą tendencję do wzrostu poziomu TG przy osiągnięciu niższych wartości BMI (por. ryc. 17).



Rycina 17. Rozkład stężeń TG względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

4.2.2. Analizy zmiennych gospodarki hormonalnej tarczycy

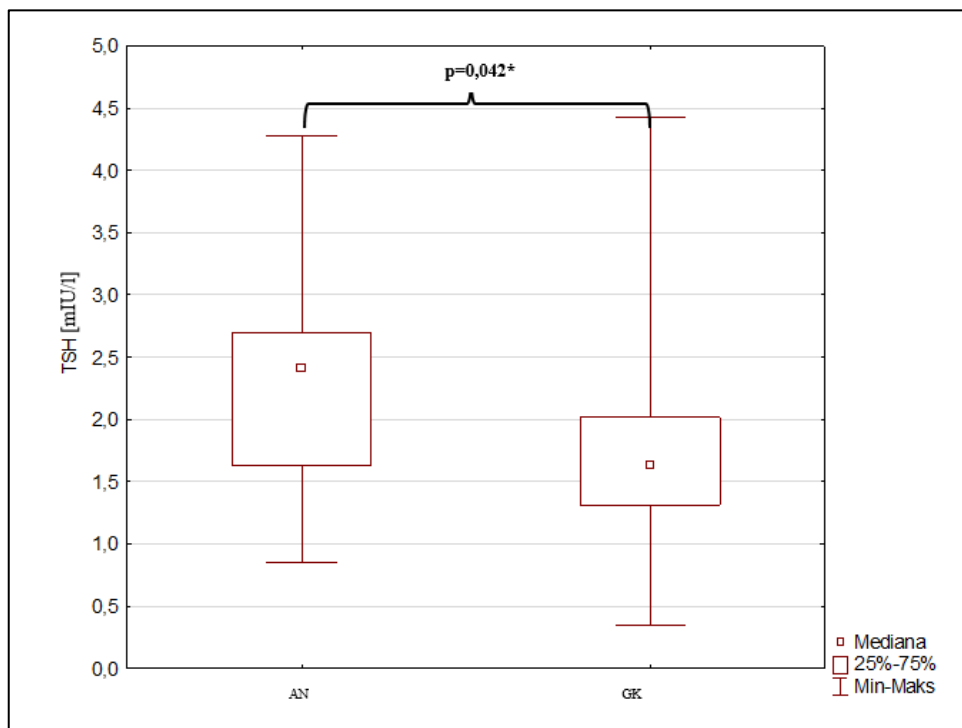
W zakresie gospodarki hormonalnej tarczycy i osi HPT porównano grupy AN i GK pod względem stężeń: TSH [mIU/l] (AN $2,282 \pm 0,832$; GK $1,817 \pm 0,927$; $p=0,042$), FT3 [pg/ml] (AN $2,064 \pm 2,66$; GK $2,72 \pm 0,331$; $p=0,000$) i FT4 [ng/dl] (AN $0,86 \pm 0,118$; GK $0,956 \pm 0,145$; $p=0,010$). Grupy różniły się istotnie – średnie poziomy: FT3 i FT4 w grupie AN były wyższe w stosunku do średnich stężeń w GK (analizy te cechowały się wysoką mocą statystyczną), natomiast średnie stężenie TSH w grupie AN było wyższe w porównaniu do kontroli (analiza ta charakteryzowała się słabą mocą statystyczną). Wszystkie wykryte istotne różnice charakteryzowały się wysoką mocą statystyczną (por. tab. 5).

Tabela 5. Porównanie parametrów gospodarki hormonalnej tarczycy w grupach AN i GK.

		Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	SD	Istotność p	Moc testu
TSH [mIU/l]	AN	2,282	2,410	0,8480	4,282	0,832	0,042*	0,07
	GK	1,817	1,6340	0,3440	4,422	0,927		
FT3 [pg/ml]	AN	2,064	2,130	1,3100	2,660	0,373	0,000*	0,998
	GK	2,720	2,7400	2,1000	3,250	0,331		
FT4 [ng/dl]	AN	0,860	0,890	0,6700	1,150	0,118	0,010*	0,84
	GK	0,956	0,9600	0,7200	1,250	0,145		

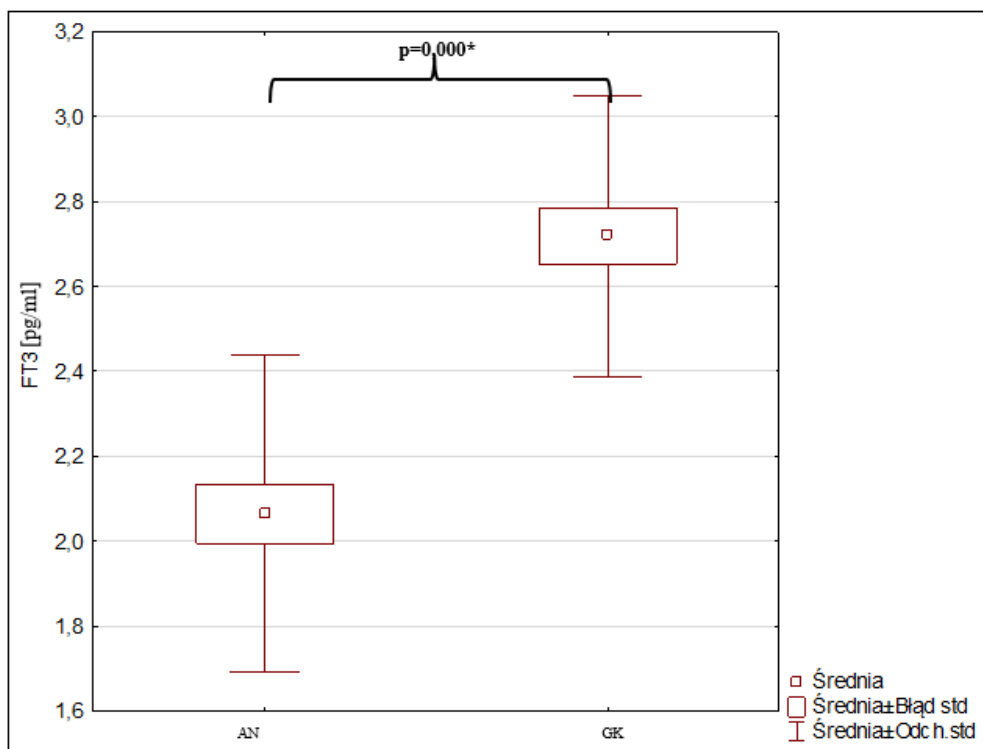
* Istotność statystyczna <0,05

Źródło: Opracowanie własne.



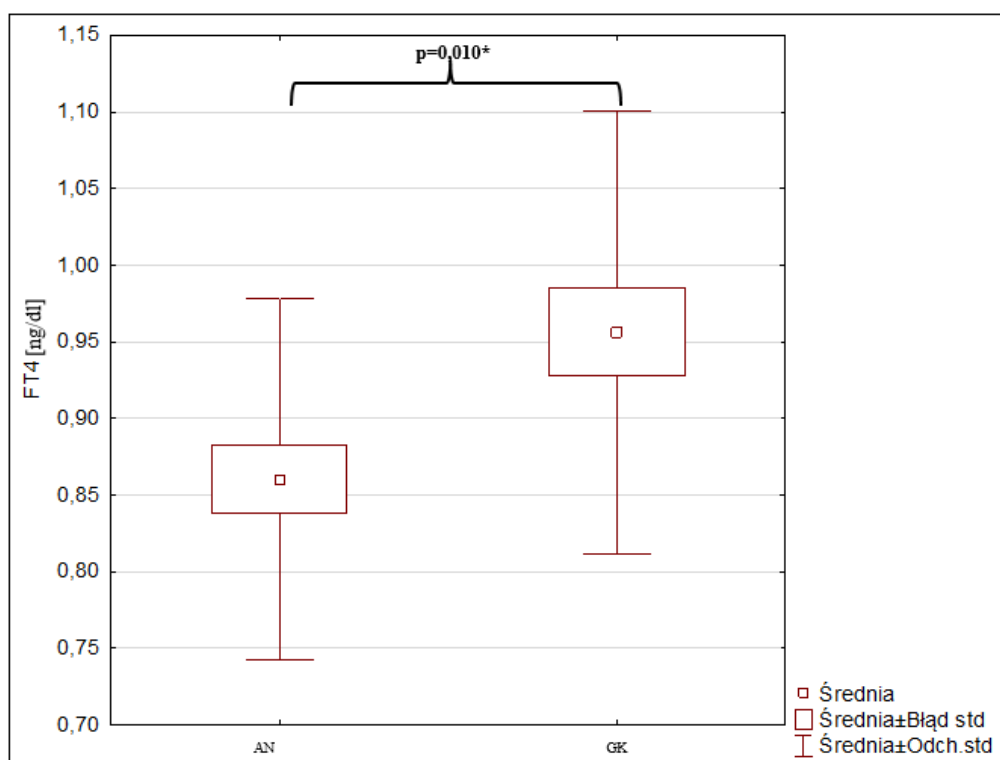
Rycina 18. Porównanie stężeń TSH [mIU/l] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 19. Porównanie stężeń FT3 [pg/ml] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 20. Porównanie stężeń FT4 [ng/dl] w grupach AN i GK.

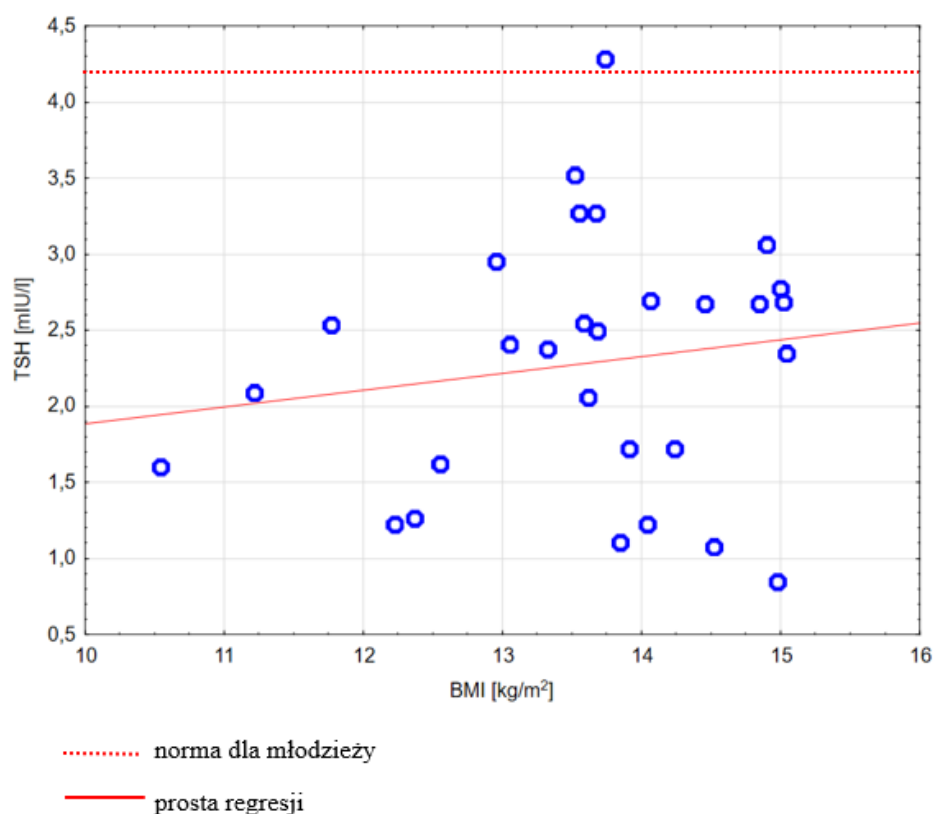
Źródło: Opracowanie własne.

Odwołując się do postawionej hipotezy H1, dotyczącej porównania otrzymanych średnich stężeń TSH, FT3 i FT4 w grupie AN z normami laboratoryjnymi, przeanalizowano wartości średnich poziomów wymienionych parametrów w odniesieniu do norm dla młodzieży wymienianych przez Garg i wsp. (Garg i wsp., 2016). Porównanie to zaprezentowano w tabeli 6.

Tabela 6. Porównanie średnich stężeń TSH, FT3 oraz FT4 w grupie AN z zakresem norm laboratoryjnych

	Średnia (AN)	Norma (młodzież)
TSH [mIU/l]	2,282	0,4-4,2
FT3 [pg/ml]	2,064	2,9-5,1
FT4 [ng/dl]	0,860	0,8-2,0

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Garg i wsp., 2016.

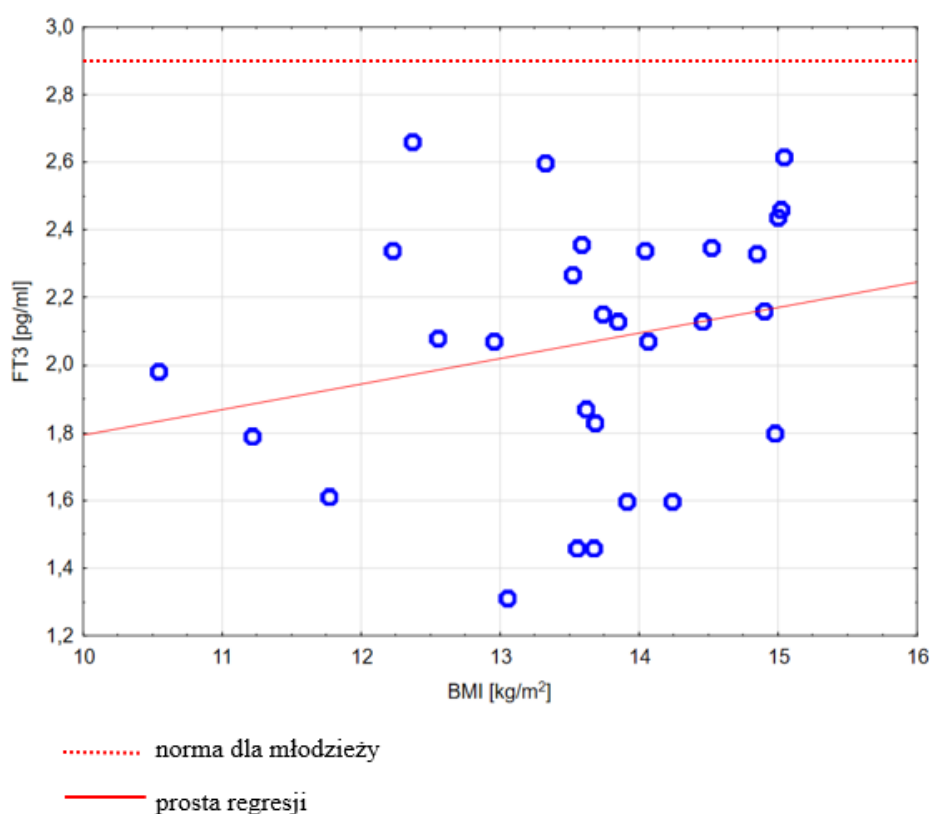


Rycina 21. Rozkład stężeń TSH względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

Analiza porównawcza średnich stężeń TSH w grupie AN (2,282 mIU/l) z rekomendowaną normą dla młodzieży (0,4-4,2 mIU/l) wskazuje, iż średnia mieści się w zalecanych normach. Natomiast analiza wykresu rozrzutu uzyskanych średnich stężeń TSH przez osoby badane uwidacznia tendencję do osiągania wyższych stężeń TSH przy wyższym wskaźniku BMI.

Średnie stężenia FT3 w grupie AN (2,064 pg/ml) jest niskie w odniesieniu do zalecanej normy dla młodzieży (2,9-5,1 pg/ml). Analiza wykresu rozrzutu uzyskanych średnich stężeń FT3 w grupie AN wskazuje, iż wszystkie pacjentki objęte badaniem miały poziom hormonu poniżej zalecanej normy. Ponadto, zaobserwowano tendencję do niższych stężeń u osób z niższym wskaźnikiem BMI (por. ryc. 22).

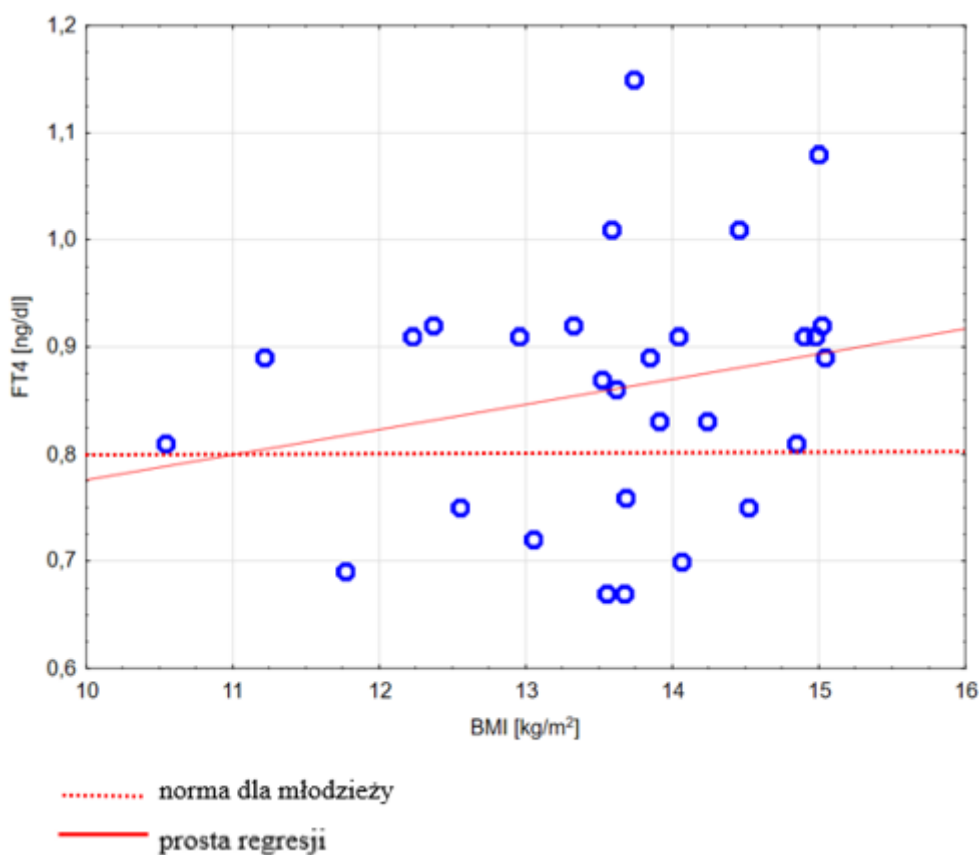


Rycina 22. Rozkład stężeń FT3 względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

Średnie stężenie FT4 w grupie AN (0,860 ng/dl) mieści się w zalecanej dla młodzieży normie (0,8-2,0 ng/dl). Analiza wykresu rozrzutu średnich wykazała jednak, iż blisko 1/3 osób z grupy AN uzyskała poziom FT4 poniżej zalecanej normy.

Jednocześnie, zaobserwowano tendencję do spadku stężeń FT4 wraz ze spadkiem BMI (por. ryc. 23).



Rycina 23. Rozkład stężeń FT4 względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.

Źródło: Opracowanie własne.

4.2.3. Analizy zmiennych gospodarki enterohormonów: greliny i obestatyny

Porównania międzygrupowe stężeń enterohormonów: GRE i OBE w surowicy krwi wskazują na różnice między grupą AN i GK. Poziom GRE [pg/ml] (AN 1293,533±609,993; GK 721,167±316,273; $p=0,001$) był istotnie wyższy w grupie pacjentek w porównaniu ze zdrowymi dziewczętami. W zakresie stężeń OBE [pg/ml] (AN 1072,056±546,089; GK 1081,013±963,368; $p=0,131$) nie odnotowano istotnych różnic. Porównując współczynnik GRE:OBE (AN 1,313±1,181; GK 1,150±1,551; $p=0,023$) wykryto istotną statystycznie różnicę między grupami, wskazującą na wyższą wartość stosunku GRE:OBE w grupie AN, jednak wynik ten charakteryzuje się słabą mocą statystyczną (por. tab. 7).

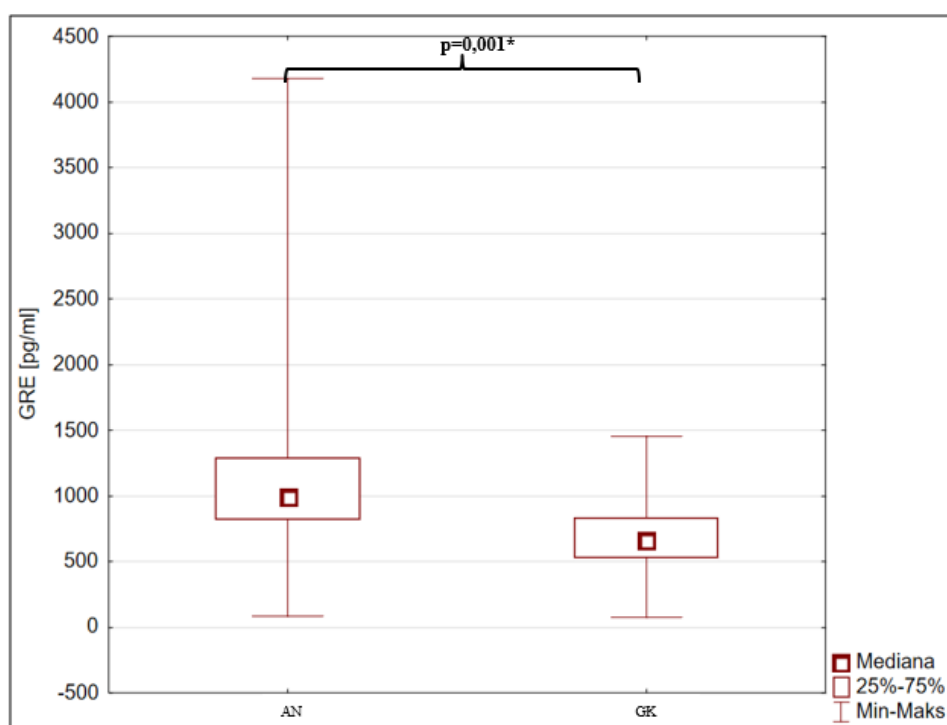
Tabela 7. Porównanie stężeń enterohormonów: greliny i obestatyny w grupach AN i GK.

		Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	SD	Istotność p	Moc testu:
GRE [pg/ml]	AN	1293,533	995,500	117,000	4182,000	609,993	0,001*	1
	GK	721,167	669,000	78,000	1453,000	316,273		
OBE [pg/ml]	AN	1072,056	992,763	12,095	2392,230	546,089	ns	-
	GK	1081,013	746,897	8,731	4197,692	963,368		
GRE:OBE [pg/ml]	AN	1,313	0,990	0,3534	6,780	1,181	0,023*	0,21
	GK	1,150	0,859	0,151	8,934	1,551		

* Istotność statystyczna <0,05

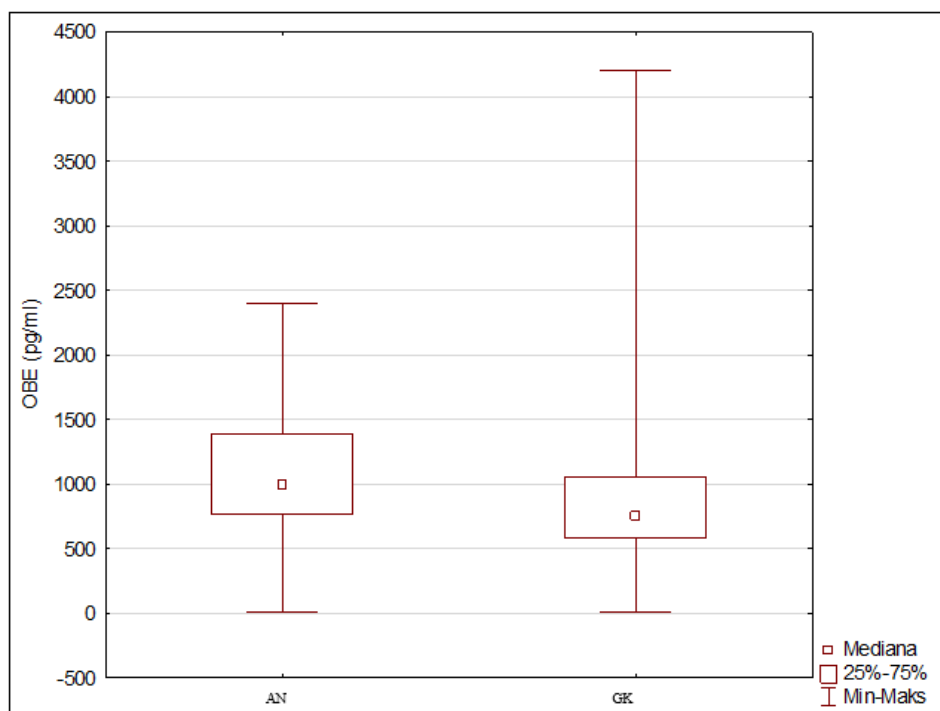
ns – brak istotności statystycznej

Źródło: Opracowanie własne.



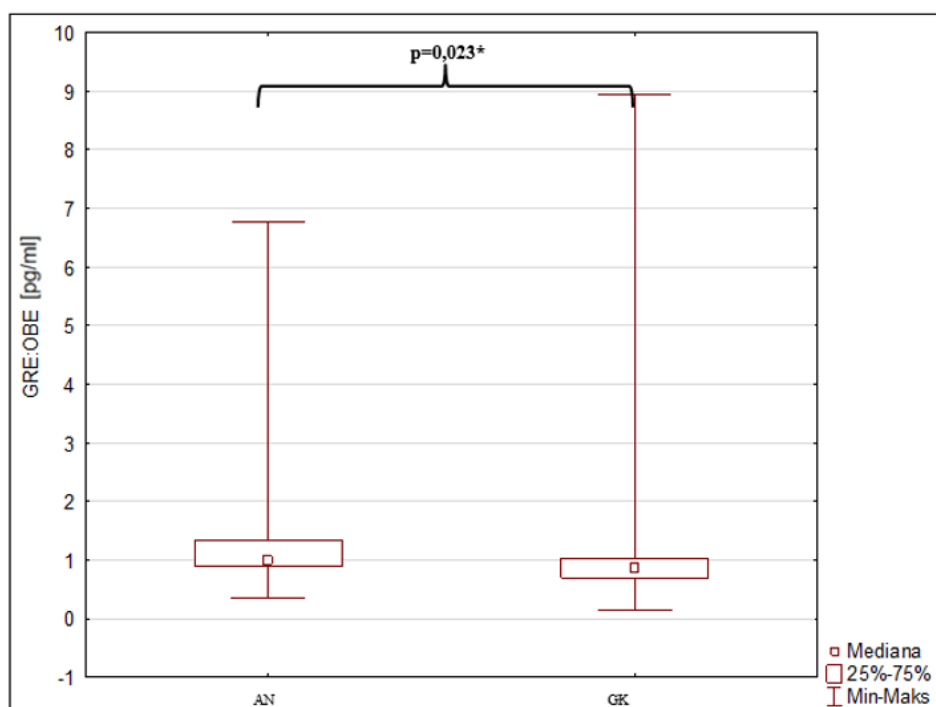
Rycina 24. Porównanie stężeń GRE [pg/ml] w AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 25. Porównanie stężeń OBE [pg/ml] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 26. Porównanie stosunków GRE:OBE [pg/ml] w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.

4.3. Analizy zmiennych dotyczących zmian psychologicznych

Niniejszy podrozdział prezentuje wyniki analiz statystycznych koncentrujących się na zmiennych dotyczących zmian psychologicznych w przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Zawarto w nim wyniki analiz różnic międzygrupowych, charakterystykę uzyskanych wyników ze skal do pomiaru depresyjności w podziale na stopnie depresji, a także wyniki analiz korelacji. Wyniki zaprezentowano w tabelach i rycinach poniżej w podziale na kategorie badanych zmiennych.

4.3.1. Analizy zmiennych depresyjności

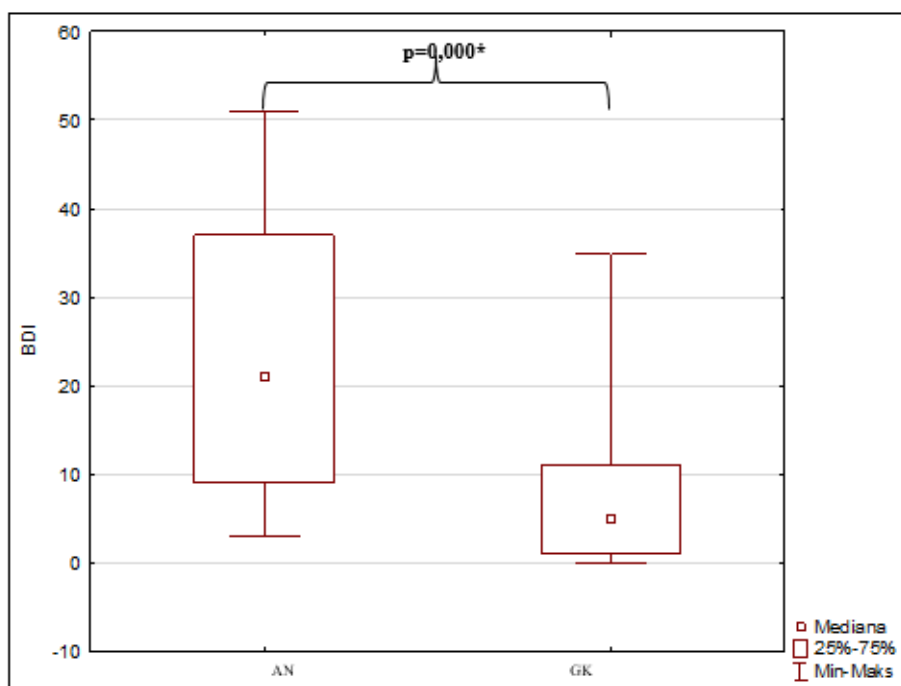
W zakresie badanych zmiennych psychologicznych przeanalizowano wyniki standaryzowanych skal do pomiaru depresyjności. Średnie wyniki ogólne BDI wskazują na istotne zróżnicowanie grup (AN $23,560 \pm 14,657$; GK $7,700 \pm 8,255$; $p=0,000$). Przeliczona moc testu wynosi 1. Porównanie międzygrupowe wyniku ogólnego BDI oraz wynik ogólny HDRS w grupie AN przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Porównanie wyniku ogólnego BDI w grupach AN i GK oraz opis wyników HDRS w grupie AN.

		Średnia	Mediana	Minimum	Maximum	SD	Istotność p	Moc testu
BDI	AN	23,560	21,000	3,000	51,000	14,657	0,000*	1
	GK	7,700	5,000	0,000	35,000	8,255		
HDRS	AN	18,828	16,000	2,000	40,000	11,511	-	-

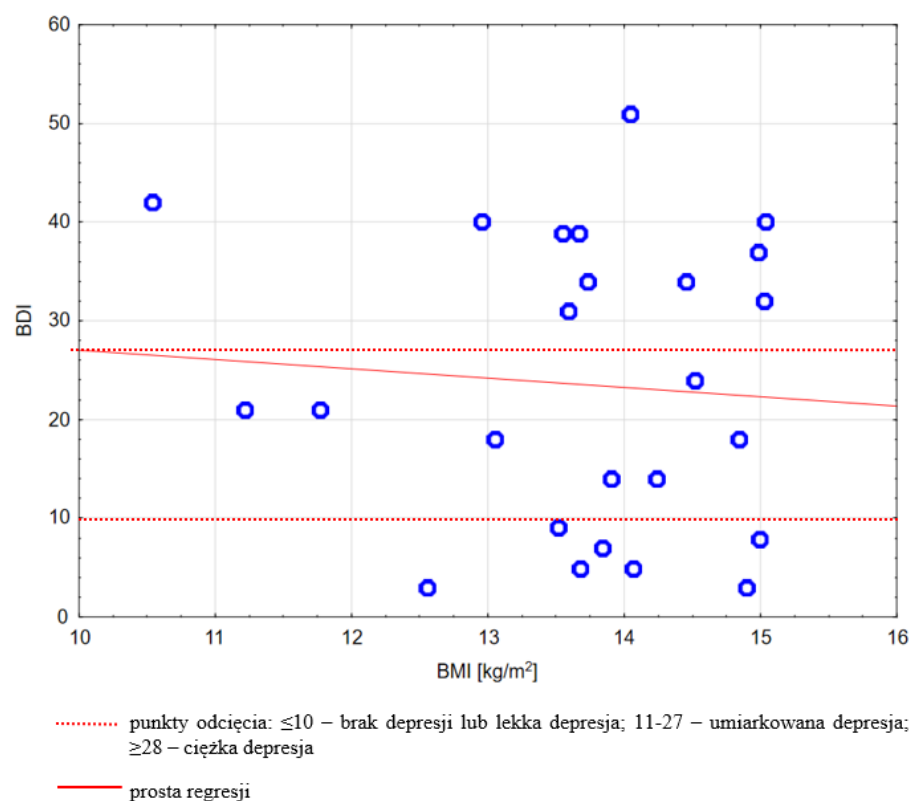
* Istotność statystyczna $<0,05$

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 27. Porównanie wyników ogólnych BDI w grupach AN i GK.

Źródło: Opracowanie własne.

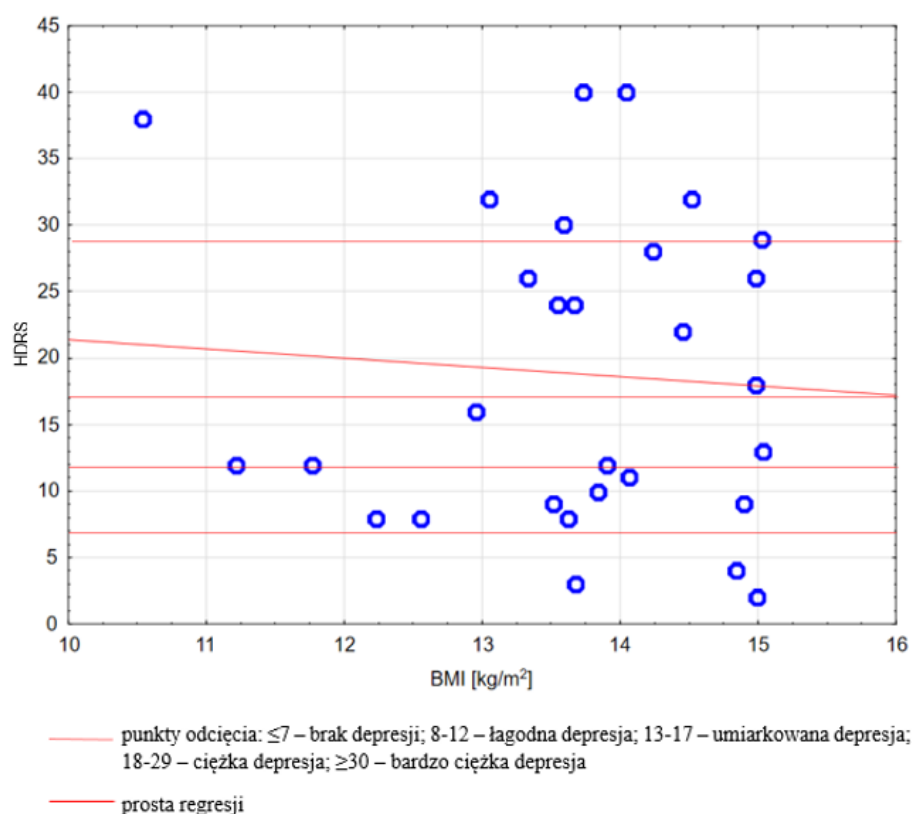


Rycina 28. Rozkład wyników ogólnych BDI względem BMI w grupie AN w porównaniu z punktami odcięcia w interpretacji stopnia depresyjności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Beck, 1961.

Analiza wykresu rozrzutu wyników ogólnych osób z grupy AN wykazała iż większość pacjentek uzyskała punktację interpretowaną jako ciężka depresja, po 7 osób badanych - wskazującą na umiarkowaną i łagodną depresję. Zaobserwowano również tendencję do uzyskiwania wyższych wyników ogólnych BDI wraz ze spadkiem BMI (por. ryc. 28).

Średni wynik ogólny HDRS w grupie AN wyniósł $18,828 \pm 11,511$. Analiza rozrzutu wyników osiągniętych w grupie AN wykazała, iż jedynie 3 pacjentki uzyskały punktację wskazującą na brak objawów depresji, 10 pacjentek - wskazującą na łagodną depresję, 2 – na umiarkowaną, wynik 8 badanych wskazywał na ciężką depresję, a 6 osób badanych uzyskało rezultat interpretowany jako bardzo ciężka depresja. Ponadto, odnotowano tendencję do osiągania wyższych wyników przy niższym BMI (por. ryc. 29).



Rycina 29. Rozkład wyników ogólnych HDRS względem BMI w grupie AN w porównaniu z punktami odcięcia w interpretacji stopnia depresyjności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Hamilton, 1960.

W grupie AN zaobserwowano silną dodatnią korelację między wynikami z obu skal do pomiaru depresyjności ($r=0,705$; $p=0,001$).

4.3.2. Analizy zmiennych zachowań autoagresywnych i samobójczych

W kontekście zachowań autoagresywnych i samobójczych grupy istotnie różniły się między sobą. W GK zgodnie z kryteriami włączenia, żadna osoba nie wykazywała ZA i/lub ZS. Natomiast w grupie AN 20,69% osób wykazywało ZA, a 41,38% prezentowało ZS. Wyniki te miały wysoką moc statystyczną (por. tab. 9).

Tabela 9. Porównanie stosowania zachowań autoagresywnych (ZA) i samobójczych (ZS) w grupach AN i GK.

	AN	GK	Istotność p	Moc testu
	Obecność objawów (%)	Obecność objawów (%)		
ZA	20,69	0	0,011*	0,81
ZS	41,38	0	0,000*	1

* Istotność statystyczna $p<0,05$

Źródło: Opracowanie własne.

4.4. Analiza zależności między wybranymi zmianami a potencjalnymi determinantami tych zmian

Wykonano analizę zależności między poszczególnymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi a BMI w obu grupach jednocześnie (por. tab. 10) oraz analizę korelacji między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi a BMI i innymi czynnikami potencjalnie determinującymi zmiany zachodzące w przebiegu AN: R-BMI (por. tab. 11) oraz czasem trwania choroby (por. tab. 12).

Analizując wyniki z obu grup jednocześnie wykryto 6 istotnych korelacji o wysokiej mocy (przekraczającej wartość 0,8). Z wartością BMI ujemnie korelowały: TCHOL ($r= -0,380$, $p=0,005$), LDL ($r= -0,423$, $p=0,033$), TG ($r=-0,452$, $p=0,001$), GRE ($r=-0,417$, $p=0,029$) oraz BDI ($r=-0,464$, $p=0,000$). W analizie korelacji między zmiennymi związanymi z gospodarką hormonalną tarczycy a BMI w obu grupach odnotowano, iż z poziomem FT3 umiarkowanie dodatnio korelowała wartość BMI ($r=0,491$, $p=0,000$).

Tabela 10. Analiza korelacji między BMI a wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w obu grupach jednocześnie (AN+GK).

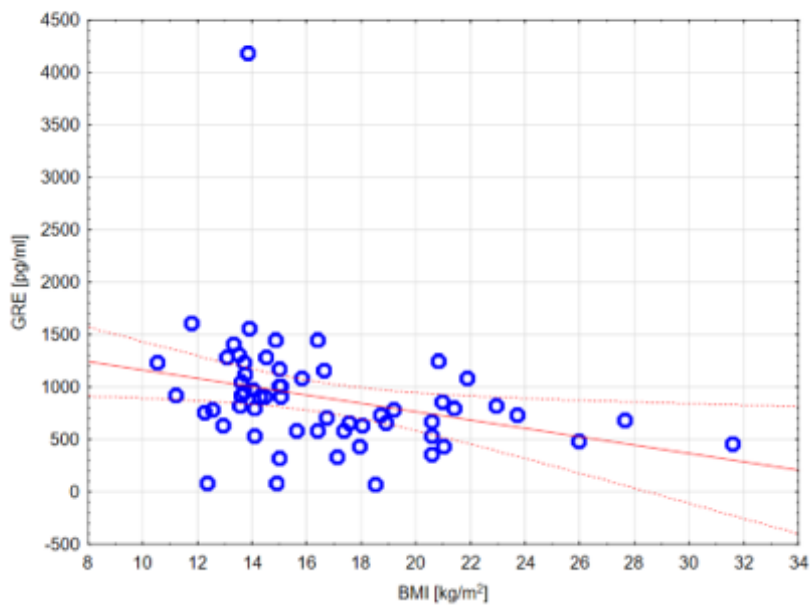
	BMI		
	Korelacja r	Istotność p	Moc testu
TCHOL [mg/dl]	-0,380	0,005*	0,86
LDL [mg/dl]	-0,423	0,033*	0,94
HDL [mg/dl]	-0,052	ns	-
TG [mg/dl]	-0,452	0,001*	0,96
TSH [mIU/l]	-0,219	Ns	-
FT3 [pg/ml]	0,491	0,000*	0,98
FT4 [ng/dl]	0,165	ns	-
GRE [pg/ml]	-0,417	0,029*	0,92
OBE [pg/ml]	-0,226	ns	-
GRE:OBE [pg/ml]	-0,235	ns	-
BDI	-0,464	0,000*	0,97

* Istotność statystyczna $p < 0,05$ ns – brak istotności statystycznej

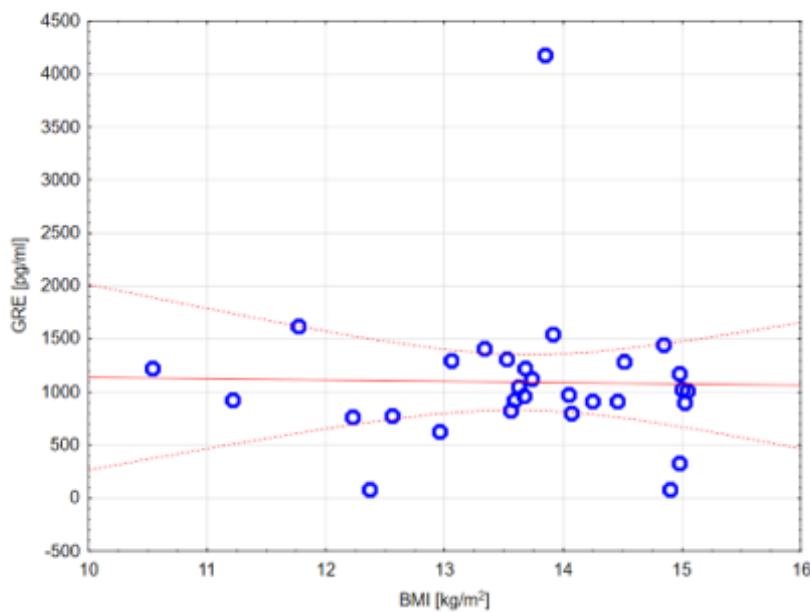
Źródło: Opracowanie własne.

Analizując wykresy rozrzutu uzyskanych stężeń GRE względem BMI w obu grupach (AN+GK) oraz jedynie w grupie AN, widoczna jest tendencja do odwrotnie proporcjonalnej zależności między poziomem enterohormonu a BMI, na którą wskazuje kierunek krzywej regresji. W grupie AN zależność ta nie jest wyraźna ze względu na wąski zakres wartości BMI (por. ryc. 30).

A.



B.

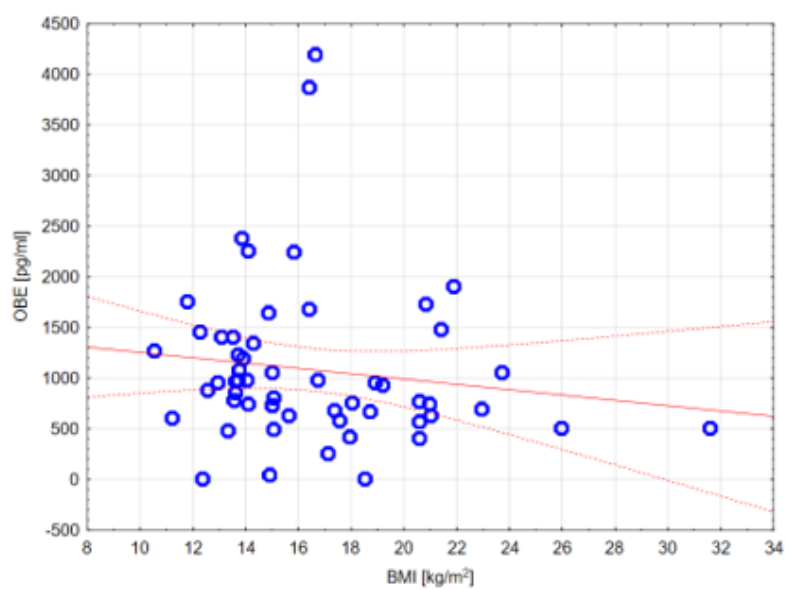


Rycina 30. Porównanie wykresu rozrzutu stężeń GRE względem BMI; wykres A. w obu grupach (AN+GK); wykres B. w grupie AN

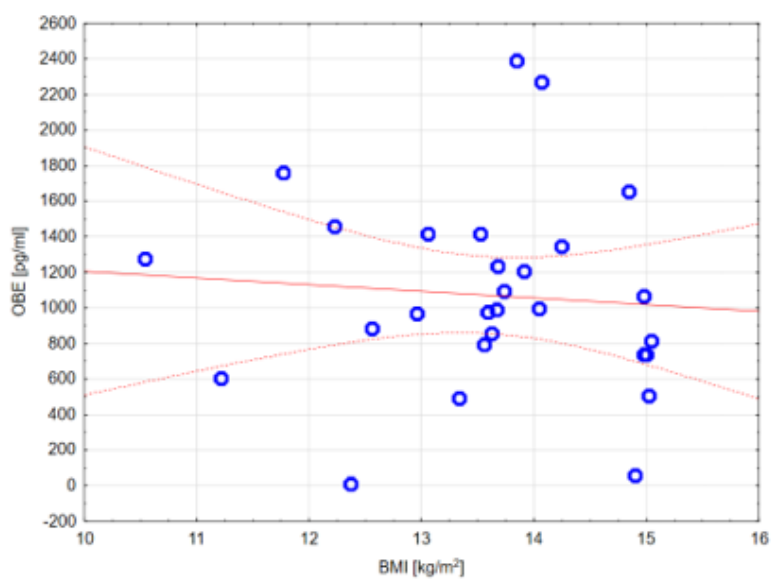
Źródło: Opracowanie własne.

Podobne wnioski dotyczą analizy wykresów rozrzutu stężeń OBE względem BMI w obu grupach i grupie AN (por. ryc. 31) oraz analizy wykresów rozrzutu wartości stosunków GRE:OBE względem BMI w obu grupach i grupie AN (por. ryc. 32).

A.



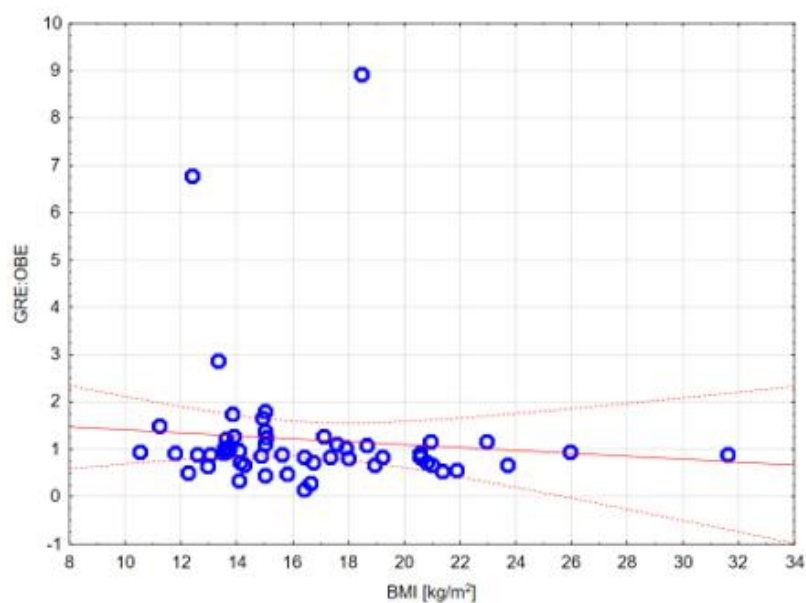
B.



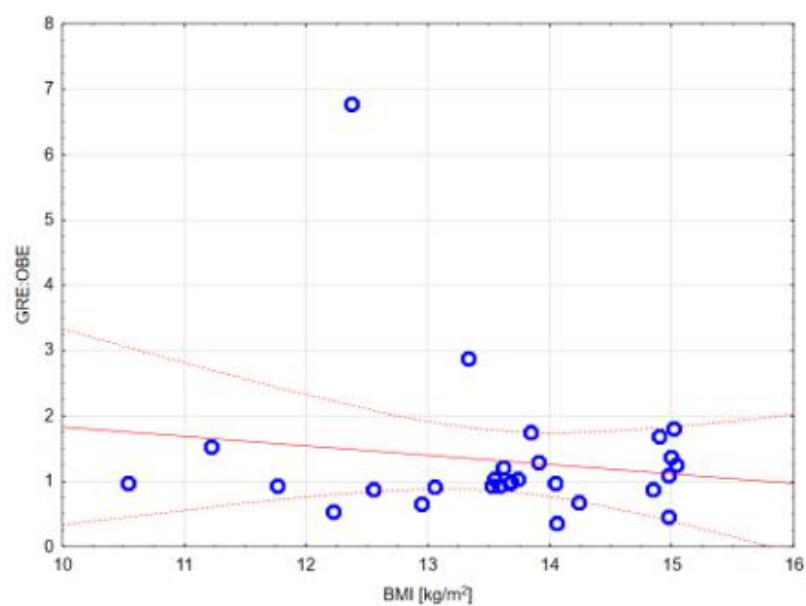
Rycina 31. Porównanie wykresu rozrzutu stężeń OBE względem BMI A. w obu grupach (AN+GK) i B. w grupie AN .

Źródło: Opracowanie własne.

A.



B.



Rycina 32. Porównanie wykresu rozrzutu stosunków GRE:OBE względem BMI wykres A. w obu grupach (AN+GK) i wykres B. w grupie AN

Źródło: Opracowanie własne.

W grupie AN jedyna zależność z BMI, która przekroczyła próg istotności statystycznej to umiarkowana ujemna korelacja z TCHOL ($r=-0,403$, $p=0,038$). Analiza mocy testu określiła jego moc na 0,62 – nie przekroczyła ona założonego progu mocy statystycznej o wartości 0,8. Z pozostałymi potencjalnymi czynnikami determinującymi zmiany w przebiegu jadłowstrętu psychicznego nie wykryto istotnych korelacji czy istotnego zróżnicowania względem czasu trwania choroby. Dla zmiennych: ZA i ZS wykonano dychotomizację i porównano powstałe podgrupy testem t Studenta (por. tab. 13).

Tabela 11. Analiza korelacji między potencjalnymi determinantami (BMI i R-BMI) a wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie AN.

	BMI			R-BMI		
	Korelacja r	Istotność p	Moc testu	Korelacja r	Istotność p	Moc testu
TCHOL [mg/dl]	-0,403	0,038*	0,62	0,025	ns	-
LDL [mg/dl]	-0,360	ns	-	0,107	ns	-
HDL [mg/dl]	-0,272	ns	-	0,252	ns	-
TG [mg/dl]	-0,153	ns	-	-0,281	ns	-
TSH [mIU/l]	0,098	ns	-	-0,042	ns	-
FT3 [pg/ml]	0,313	ns	-	0,151	ns	-
FT4 [ng/dl]	0,244	ns	-	0,073	ns	-
GRE [pg/ml]	-0,028	ns	-	0,307	ns	-
OBE [pg/ml]	-0,122	ns	-	0,245	ns	-
GRE:OBE [pg/ml]	0,146	ns	-	-0,205	ns	-
BDI	-0,016	ns	-	-0,113	ns	-
HDRS	-0,082	ns	-	-0,125	ns	-

* Istotność statystyczna $p<0,05$

ns – brak istotności statystycznej

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 12. Porównanie wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych w grupie AN w zależności od czasu trwania choroby.

	Czas choroby [lata]		Istotność p
	1	2	
TCHOL [mg/dl]	217,5	200,778	ns
LDL [mg/dl]	140,3	116,471	ns
HDL [mg/dl]	57,000	60,824	ns
TG [mg/dl]	101,700	104,278	ns
TSH [mIU/l]	2,136	2,321	ns
FT3 [pg/ml]	1,957	2,119	ns
FT4 [ng/dl]	0,821	0,879	ns
GRE [pg/ml]	1080,300	1153,211	ns
OBE [pg/ml]	1278,270	1010,604	ns
GRE:OBE [pg/ml]	1,921	1,522	ns
BDI	26,778	23,000	ns
HDRS	21,200	18,056	ns

* Istotność statystyczna $p < 0,05$ ns – brak istotności statystycznej

Źródło: Opracowanie własne.

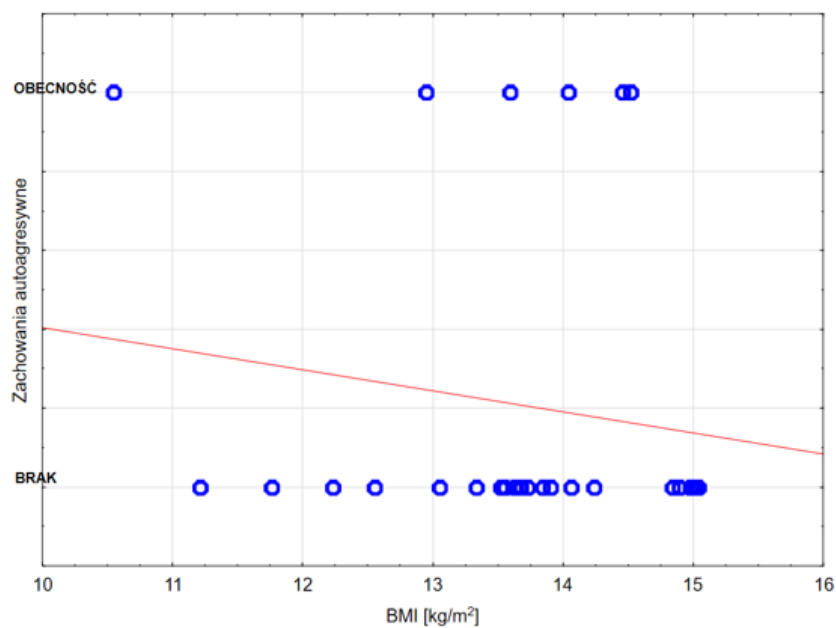
Tabela 13. Porównanie BMI, R-BMI i czasu trwania choroby w grupie AN w zależności od obecności ZA i ZS.

		ZA		Istotność p	ZS		Istotność p
		Obecność	Brak		Obecność	Brak	
BMI [kg/m²]		13,346	13,769	ns	13,996	13,460	ns
R-BMI [kg/m²]		4,786	4,873	ns	4,898	4,822	ns
Czas choroby [lata]	1	50,00%	68,18%	ns	58,33%	68,75%	ns
	2	50,00%	31,82%		41,67%	31,25%	

* Istotność statystyczna $p < 0,05$ ns – brak istotności statystycznej

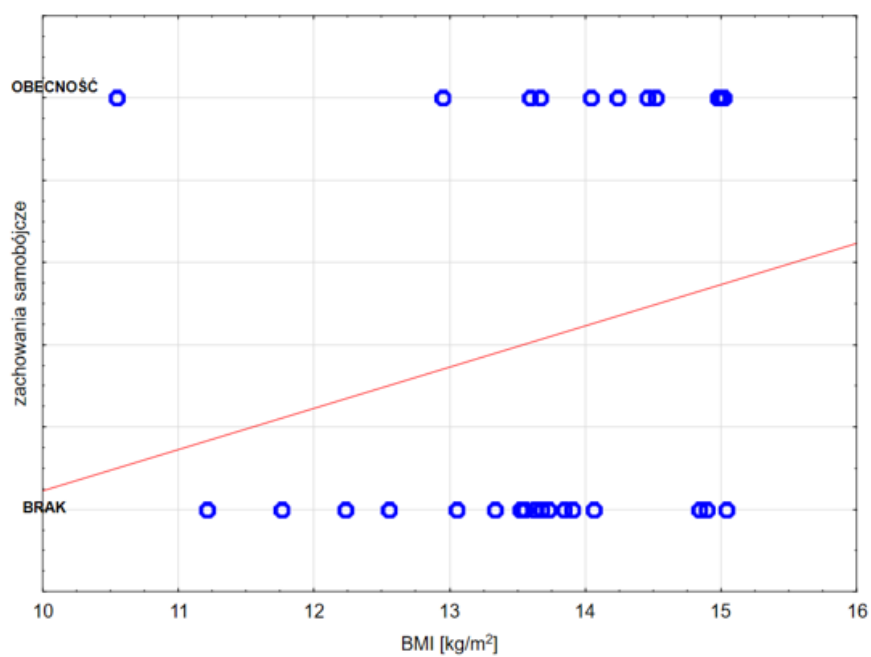
Źródło: Opracowanie własne.

Obecność ZA wykazywały pacjentki z różnymi wartościami BMI, co obrazuje wykres rozrzutu (por. ryc. 33), podobnie jak w przypadku ZS (por. ryc. 34).



Rycina 33. Wykres rozrzutu obecności ZA względem BMI w grupie AN.

Źródło: Opracowanie własne.



Rycina 34. Wykres rozrzutu obecności ZS względem BMI w grupie AN.

Źródło: Opracowanie własne.

4.5. Analiza zależności między wybranymi zmianami w przebiegu jadłowstrętu psychicznego

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analiz statystycznych koncentrujących się na zależnościach między poszczególnymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w przebiegu jadłowstrętu psychicznego.

W zakresie zmian biologicznych i psychologicznych w przebiegu jadłowstrętu psychicznego zaobserwowano jedną istotną statystycznie silną dodatnią korelację między stężeniem HDL a stosunkiem GRE:OBE ($r=0,512$; $p=0,007$). Wyliczona moc testu dla porównań wielokrotnych wynosiła 0,91. Analiza korelacji między hormonami związanymi z pracą tarczycy dowiodła istotnej statystycznie umiarkowanej dodatniej korelacji między stężeniem FT3 a stosunkiem GRE:OBE ($r=0,430$; $p=0,025$). Wyliczona moc testu dla porównań wielokrotnych była słabsza niż oczekiwana - wynosiła 0,75. Wykryto również istotną ujemną korelację między poziomem FT4 a OBE ($r=-0,485$; $p=0,033$). Moc testu dla porównań wielokrotnych osiągnęła wartość 0,84. W zakresie innych interakcji między zmianami biochemicznymi i psychologicznymi nie wykryto istotnych zależności. Wyniki zaprezentowano w tabeli 14.

Porównania zdychotomizowanych zmiennych ZA i ZS względem wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych wykazały istotne różnice pod kątem poziomu depresyjności – istotnie większą depresyjność u pacjentek prezentujących ZA oraz ZS. Wyniki przedstawiono w tabeli 15. Pozostałe zmiany biochemiczne i psychologiczne nie różniły się istotnie w grupach pacjentek wykazujących ZA i ZS.

Tabela 14. Analiza wzajemnych korelacji między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie AN.

	TCHOL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	HDL [mg/dl]	TG [mg/dl]	TSH [mIU/l]	FT3 [pg/ml]	FT4 [ng/dl]	GRE [pg/dl]	OBE [pg/dl]	GRE:O BE [pg/dl]
TCHOL [mg/dl]										
LDL [mg/dl]										
HDL [mg/dl]										
TG [mg/dl]										
TSH [mIU/l]	-0,244	-0,149	-0,245	0,223						
FT3 [pg/ml]	-0,210	-0,242	0,032	-0,042						
FT4 [ng/dl]	-0,022	0,041	0,224	-0,305						
GRE [pg/ml]	-0,161	-0,204	0,418	-0,418	-0,146	-0,074	-0,080			
OBE [pg/ml]	-0,257	-0,213	-0,001	-0,347	-0,057	-0,273	-0,485* p=0,033 (0,84)			
GRE:O BE [pg/ml]	-0,013	-0,115	0,512* p=0,007 (0,91)	-0,047	-0,196	0,430* p=0,025 (0,75)	0,207			
BDI	0,227	0,252	0,063	-0,040	0,076	0,034	0,073	-0,197	-0,255	-0,263
HDRS	0,265	0,268	0,038	0,170	-0,003	-0,188	0,112	-0,084	-0,145	0,040

* Istotność statystyczna $p < 0,05$

() – wartość mocy statystycznej

Źródło: Opracowanie własne.

Tabela 15. Porównanie pacjentek prezentujących ZA i/lub ZS względem wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych.

	ZA		Istotność p	ZS		Istotność p
	Obecność	Brak		Obecność	Brak	
TCHOL [mg/dl]	213,167	204,955	Ns	207,818	206,000	ns
LDL [mg/dl]	129,600	124,636	Ns	126,400	125,059	ns
HDL [mg/dl]	57,600	59,000	Ns	57,400	59,529	ns
TG [mg/dl]	97,500	107,318	Ns	101,000	107,941	ns
TSH [mIU/l]	2,013	2,402	Ns	2,126	2,443	ns
FT3 [pg/ml]	2,205	1,999	Ns	2,090	2,013	ns
FT4 [ng/dl]	0,900	0,847	Ns	0,892	0,837	ns
GRE [pg/dl]	1163,174	995,167	Ns	1200,321	940,750	ns
OBE [pg/dl]	1121,476	1052,878	Ns	1200,321	960,001	ns
GRE:OBE [pg/dl]	1,149	0,888	Ns	1,179	0,994	ns
BDI	37,000	19,316	0,007*	32,000	16,292	0,008*
HDRS	29,667	16,000	0,007*	25,417	14,177	0,007*

* Istotność statystyczna $p < 0,05$ ns – brak istotności statystycznej

Źródło: Opracowanie własne.

5. Omówienie wyników i dyskusja

Analiza danych zebranych podczas niniejszego badania umożliwiła udzielenie odpowiedzi na pytania badawcze, a tym samym zrealizowanie celów badania.

Na podstawie uzyskanych wyników można scharakteryzować wybrane zmiany biochemiczne i psychologiczne w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia oraz porównać w tym zakresie osoby chore z grupą kontrolną (realizacja celu nr 1). Ponadto, po wykonaniu analizy korelacji badanych zmiennych z potencjalnymi determinantami tych powikłań, takimi jak: BMI, redukcja masy ciała skorelowana o BMI (R-BMI), czas trwania choroby, możliwe jest zweryfikowanie czy są one dobrymi wskaźnikami zaawansowania zmian biochemicznych i psychologicznych w przebiegu jadłowstrętu psychicznego (realizacja celu nr 2). Poniżej omówiono uzyskane wyniki, jednocześnie weryfikując postawione wcześniej hipotezy badawcze. Na podstawie uzyskanych wyników można również określić zależności między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi (realizacja celu nr 3).

5.1. Zmiany gospodarki lipidowej

Grupa pacjentek z jadłowstrętem psychicznym charakteryzuje się zmianami gospodarki lipidowej o znamionach hiperlipidemii. Uzyskane średnie wyniki stężeń TCHOL, LDL, TG w grupie AN przekroczyły zalecane normy lipidogramu dla dzieci i młodzieży zaproponowane przez Panel Ekspertów NCEP (Myśliwiec i wsp., 2013; NCEP, 1992). Odwołując się do rekomendowanych norm lipidogramu dla populacji ogólnej (ESC/EAS, 2016), przekroczenie norm dotyczyło średnich stężeń TCHOL i frakcji LDL (por. tab. 4).

Dokonując porównań międzygrupowych uzyskano istotnie statystycznie wyższe stężenia TCHOL, LDL i TG w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym niż w grupie dziewcząt zdrowych (por. tab. 3, por. ryc. 10, 11 oraz 13). Średnie stężenia frakcji HDL w obu grupach mieściły się w rekomendowanych normach. W zakresie tej składowej lipidogramu nie odnotowano różnicy istotnej statystycznie między grupami (por. ryc. 12).

Rezultaty te są zbieżne z wynikami dotychczasowych prac (Jáuregui-Garrido i wsp., 2012; Giovinazzo 2018; Mehler, Lezotte i Eckel, 1998). Odwołując się do wniosków z doniesień autorstwa Jáuregui-Garrido i wsp. (2012), poziom TCHOL w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym wyróżnia się szerokim zakresem stężeń. Warto jednak zauważyć, iż średnie z badań oscylują wokół wartości 179,3 mg/dl, z kolei w niniejszym badaniu średnie stężenie TCHOL było jeszcze wyższe – wynosiło 207,4 mg/dl. Podobnie, w zakresie frakcji LDL cholesterolu, uzyskano średnie stężenie o wyższej wartości (127,6 mg/dl) niż średnie z dotychczasowych analiz – wynoszące ok. 104,1 mg/dl (Jáuregui-Garrido i wsp., 2012) lub w pracy Ohwada i wsp. (2006) - 120,7 mg/dl. W kontekście średniego stężenia TG również uzyskano wyższe średnie stężenia w niniejszej analizie – na poziomie przekraczającym 105 mg/dl, a w badaniach publikowanych wcześniej – w okolicach 77-78,5 mg/dl (Jáuregui-Garrido i wsp., 2012; Ohwada i wsp., 2006). Wyższe wyniki uzyskane w niniejszej pracy mogą być zdeterminowane specyficznym doбором do grupy klinicznej - pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, co przekłada się na większy rozmiar powikłań w zakresie gospodarki lipidowej.

W przebiegu wczesnych badań klinicznych, wskazujących na zmiany o charakterze hiperlipidemii u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym odnotowano najczęściej: podwyższone stężenia TCHOL oraz LDL, natomiast poziom HDL oraz lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) pokrywający się z normą (Comerci, 1990; Klinefelter, 1965; Mehler, Lezotte i Eckel, 1998). Zauważano ujemne korelacje między masą ciała a poziomem TCHOL i frakcji LDL (Mehler i wsp., 1998), a także dodatnie korelacje między wzrostem poziomu beta karotenu w surowicy oraz wzrostem poziomów TCHOL i LDL (Mehler i wsp., 1998). W kolejnych doniesieniach odnotowano również podwyższone poziomy TG oraz HDL, ciał ketonowych, apolipoprotein: apo-A1, apo-B, apo-C2, apo-C3, apo-E (Ohwada i wsp., 2006; Zak i wsp., 2005), a także kampesterolu, β -sitosterolu, natomiast istotnie obniżony poziom wielonienasyconych kwasów tłuszczowych n-6 (Zak i wsp., 2005). Co ciekawe, w badaniach pacjentów z jadłowstrętem nie zauważa się różnic w poziomie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA), które są prekursorem wątrobowym endogennego cholesterolu, co sugeruje, że w tej grupie hipercholesterolemia może rozwijać się nawet przy normatywnych stężeniach FFA w surowicy (Ohwada i wsp., 2006).

Poszukując odpowiedzi na pytania o etiopatogenezę opisanych wyżej zmian profilu lipidowego, początkowo określano je jako powikłanie nieodpowiednio zbilansowanej diety, zawierającej proporcjonalnie zbyt dużo tłuszczów (Zoppi i Luciano, 1996). Jednakże wiadomo, że model odżywiania się pacjentów z jadłowstrętem psychicznym charakteryzuje się unikaniem produktów wysokotłuszczowych. Naukowe analizy preferencji dietetycznych osób chorych wskazują na pokrycie zapotrzebowania na tłuszcze na średnim poziomie 69,20–80,00% wyznaczonej normy żywieniowej dla wieku i wzrostu (Misra i wsp., 2006; Raatz i wsp., 2015), co wyklucza możliwość przyczynienia się tego typu diety do rozwoju tak poważnych odstępstw od normy w zakresie profilu lipidowego. Kolejne hipotetyczne wyjaśnienia mechanizmów prowadzących do hipercholesterolemii odwoływały się do zmniejszonego przepływu cholesterolu i kwasu żółciowego, będącego powikłaniem głodzenia się (Nestel, 1973). Brały również pod uwagę zwiększony przepływ obwodowy cholesterolu do wątroby i dysregulację syntezy wątrobowej cholesterolu, co oznaczano wykorzystując pomiary stężeń prekursora - latosterolu (Feillet i wsp., 2000). W swoich badaniach Feillet i wsp. (2000) odnotowali, że najbardziej niedożywione pacjentki wykazują najwyższe stężenia cholesterolu, co nie jest związane z syntezą *de novo*. Natomiast po rehabilitacji żywieniowej profil lipidowy się normalizuje. Autorzy uznali, że za te zmiany może być odpowiedzialny wzrost wychwytu komórkowego cholesterolu wraz z przyspieszeniem syntezy cholesterolu oraz zmniejszeniem aktywności apo-B podczas dożywiania pacjentów. Inną hipotezą tłumaczącą dysregulację w obrębie gospodarki lipidowej pacjentów z jadłowstrętem psychicznym jest ta, mówiąca o roli opóźnionego katabolizmu frakcji cholesterolu LDL ze względu na zmniejszoną aktywność receptora LDL w wątrobie (Mordasini, Klose i Greten, 1978). Z kolei wiele badań koncentruje się na mechanizmie związanym ze zmniejszonym stężeniem trójjodotyroniny (T3), co może zakłócać regulację metabolizmu lipoprotein (Bannai i wsp., 1988; Ohwada i wsp., 2006).

Zmiany profilu lipidowego mają charakter wtórny do postępującego niedożywienia w omawianej chorobie, a określanie lipidogramu w jadłowstręcie psychicznym jest istotne ze względu na możliwość oszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego. Zgodnie ze stanem aktualnej wiedzy, najbardziej narażeni na poważne zaburzenia ze strony układu krążenia są pacjenci długoletnio chorujący na jadłowstręt, w średnim wieku z rozwiniętą hiperlipidemią wtórną do zaburzenia odżywiania (Jáuregui-Garrido i wsp., 2012). Badacze podkreślają również, iż zmiany o charakterze

hiperlipidemii u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym w młodszym wieku stanowią jeden z czynników zwiększających ryzyko sercowo-naczyniowe, utrudniające przebieg interwencji dożywiania pacjenta (Morris i wsp., 2017; Sachs i wsp., 2016). Jak podkreślają Giovinazzo i wsp. (2018) nie jest znana konkretna wartość stężeń poszczególnych składowych lipidogramu, która wskazałaby na bardzo duże ryzyko zaburzeń krążenia u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym i warunkowała odmienne leczenie – czynnikiem ryzyka jest sam fakt występowania hiperlipidemii, której zniwelowanie najlepiej uzyskać poprzez rehabilitację żywieniową.

5.2. Zmiany gospodarki hormonalnej tarczycy

W kontekście gospodarki hormonalnej tarczycy odnotowano niższe niż rekomendowane dla młodzieży średnie stężenie FT3 (Garg i wsp., 2016), natomiast zgodne z normami stężenia TSH i FT4 (por. tab. 5). Taki charakter zmian jest szeroko opisywany w publikacjach dotyczących zmian hormonalnych w przebiegu jadłowstrętu psychicznego (Karountzos i wsp., 2019; Schorr i Miller, 2017; Swenne i Rosling 2010), a uzyskane wyniki potwierdzają kierunek tych powikłań w grupie pacjentów znacznie niedożywionych.

Analiza porównawcza wskazała na istotne statystycznie różnice między grupami: wyższe stężenia TSH (wynik o słabej mocy testu), niższe stężenia FT3 i FT4 wśród pacjentek w porównaniu z dziewczętami zdrowymi (por. tab. 5, ryc. 18-20).

Wyniki te świadczą o wpływie stanu odżywienia na gospodarkę hormonalną tarczycy i sugerują powstanie mechanizmu przystosowawczego do przedłużającego się niedożywienia. Taka interpretacja jest zbieżna z wnioskami innych autorów, którzy sugerują, iż opisane zmiany w funkcjonowaniu endokrynnym tarczycy przyczyniają się do obniżenia wartości podstawowej przemiany materii, co umożliwia utrzymywanie się przedłużonego głodzenia się (Karountzos i wsp., 2019; Mehler i Brown, 2015). Stan ten określany jest mianem zespołu zaburzeń nietarczycowych (*non-thyroidal illness syndrome*, NTIS) lub zespołu eutyreozy chorobowej (*euthyroid sick syndrome*, ESS) i odnosi się do indukowanych m.in. głodem odstępstw od normy w wynikach TSH, FT3, FT4 bez zmian chorobowych w samym narządzie (Mehler i Brown, 2015).

5.3. Zmiany gospodarki enterohormonalnej

Uzyskane wyniki wskazują na odmienne wydzielanie greliny wśród obu grup – pacjentki z jadłowstrętem psychicznym charakteryzują się istotnie wyższymi stężeniami greliny w porównaniu z dziewczętami zdrowymi. Wyniki te są zbieżne z dotychczas opublikowanymi pracami eksplorującymi różnice w zakresie sekrecji greliny w zależności od stanu odżywienia (Germain i wsp., 2009; Germain i wsp., 2010; Janas-Kozik i wsp., 2007; Misra i wsp., 2005; Otto i wsp., 2005; Sedlackova i wsp., 2012). Dane z publikacji doprecyzowują, iż w przebiegu jadłowstrętu psychicznego wzrasta całkowity poziom greliny w surowicy oraz poziom jej acylowanej frakcji, co przekłada się na wyższy wskaźnik greliny acylowanej do desacylowanej w porównaniu z grupą kontrolną (Ogiso i wsp., 2011). Jednakże to desacylowana forma greliny, przechodząca przez barierę krew-mózg odpowiada za wzmożenie apetytu i zwiększenie spożycia pożywienia (Stasi i Milani, 2016).

Wysokie stężenia greliny u chorych sugerują występowanie mechanizmu kompensacyjnego (obronnego) przed dalszym głodem i utratą masy ciała, poprzez zwiększone wydzielanie oreksygenicznie działającej greliny. Odwołując się do wniosków z obszernej metaanalizy przeprowadzonej przez Mequinion i wsp. (2013), większość badaczy przychyliła się do wyjaśnienia wysokich stężeń tego peptydu u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym w ten sposób.

Niejednoznacznie tłumaczony jest jednak brak efektu oreksygenicznego greliny w tym zaburzeniu. Potencjalne wyjaśnienia grelinooporności odwołują się do nieprawidłowości w odbiorze sygnałów greliny w jądrze łukowatym przez układ neuronalny NPY/AgRP (Dana i wsp., 2010). Badania neuroobrazowe potwierdzają możliwe zmiany w obszarze jądra łukowatego w grupie pacjentów w zaawansowanym stadium AN, które mogą odzwierciedlać zaburzenia w szlaku oreksygenicznym i prowadzić do oporności na działanie oreksygenicznego enterohormonu (Méquinion i wsp., 2013). Inne wyjaśnienia nawiązują do mechanizmów immunologicznych, co sugerują wyniki metaanalizy wskazującej na zwiększenie procesów prozapalnych (wyższe stężenia TNF- α , IL-6, IL-1 β) wśród pacjentów z jadłowstrętem psychicznym (Solmi i wsp., 2015), a odpowiedź immunologiczna jest specyficzna dla formy greliny – acylowanej lub desacylowanej (Terashi i wsp., 2011). Odwołując się do badań

przeprowadzonych przez Goebel-Stengel i wsp. (2013) należy zwrócić uwagę na możliwy wpływ enzymu aktywującego grelinę GOAT (ang. *ghrelin-O-acyltransferase*). Jego stężenia korelują ze wskaźnikiem BMI i zostały przez autorów określone jako możliwy czynnik przeciwdziałający aktywności greliny w funkcji oreksygeniczej. Badania Janas-Kozik i wsp. (2007), w których obserwowano zmiany wydzielania greliny na różnych etapach terapii, sugerują, iż w stanie zaawansowanej choroby enterohormon nie oddziałuje oreksygenicznie na OUN, a dopiero po kilku miesiącach leczenia (psychoterapia poznawczo-behawioralna oraz unormowanie diety), dochodzi do istotnych zmian w wydzielaniu greliny. Można więc przypuszczać, iż u chorych na jadłowstręt psychiczny mechanizm obronny przed dalszym głodem uruchamiany jest na poziomie zwiększonej sekrecji greliny, natomiast na etapie oddziaływań na OUN enterohormon ten nie jest poprawnie odbierany, co powoduje brak efektu oreksygenicznego. Zbilansowanie diety i implementacja interwencji psychoterapeutycznych mogą być uznane za czynniki korygujące działanie greliny na OUN.

W zakresie średnich stężeń obestatyny grupy biorące udział w badaniu nie różniły się od siebie istotnie (por. tab. 7), co może sugerować brak specyficznej roli tego białka w patomechanizmie jadłowstrętu psychicznego. Dotychczasowe publikacje określające zmiany w wydzielaniu obestatyny i jej roli w jadłowstręcie psychicznym są ograniczone. Podobnie jak w przypadku stężeń greliny całkowitej oraz frakcji acylowanej, stężenia obestatyny są istotnie wyższe w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym typu restrykcyjnego w porównaniu z pacjentami o podtypie bulimicznym (Germain i wsp., 2010). We wspomnianych już badaniach Germain i wsp. (2009) dokonano porównań dobowych profili obestatyny (oraz całkowitej i acylowanej greliny) w grupie pacjentów z omawianym zaburzeniem odżywiania, wśród osób fizjologicznie szczupłych z porównywalnym do nich niskim BMI oraz w grupie kontrolnej. Cykl dobowy wydzielania obestatyny w grupie pacjentów był istotnie wyższy w porównaniu z grupą kobiet fizjologicznie szczupłych oraz grupą kontrolną. Również stosunki acylowanej greliny do obestatyny oraz greliny całkowitej do obestatyny były obniżone w grupie chorych, co istotnie różniło ją od grupy kobiet fizjologicznie szczupłych oraz grupy kontrolnej. Wyniki te wskazywały na rolę obestatyny w patomechanizmie jadłowstrętu psychicznego, a nie jedynie związek ze wskaźnikiem BMI.

Opierając się na przeglądzie literatury, nie można jednoznacznie określić roli obestatyny w jadłowstręcie psychicznym oraz stwierdzić jej działania anoreksygenicznego (Soares i Leite-Moreira, 2008). Przykładowo badania przeprowadzone przez De Smet i wsp. (2007) na zwierzętach, które pozbawiono genu greliny dla zwieszenia rzetelności pomiaru efektu obestatyny, nie ujawniły efektu anoreksygenicznego tego peptydu (Depoortere i wsp., 2008; De Smet i wsp., 2007). Brak różnic międzygrupowych w niniejszym badaniu można rozumieć jako wskaźnik braku aktywności anoreksygeniczej obestatyny i/lub braku jej wpływu na mechanizmy regulacji łaknienia.

Niektóre z dotychczasowych badań prowadzą do konkluzji, iż obestatyna nie powinna być badana pojedynczo w grupach chorych na jadłowstręt psychiczny, a w zestawieniu z greliną (Soares i Leite-Moreira, 2008). Na podstawie tych rekomendacji w niniejszym badaniu przeprowadzono analizę korelacji tych dwóch enterohormonów, która wykazała silne dodatnie zależności między nimi zarówno w obu grupach, jak i wyłącznie w grupie AN. Jest zbieżne z wynikami innych autorów (Shen i wsp., 2013; Soares i Leite-Moreira, 2008) i wynika z faktu, iż obie cząsteczki są produktami tego samego genu. Powinowactwo genetyczne mogłoby sugerować sekrecję greliny i obestatyny w stosunku 1:1, jednakże proces sekrecji jest modyfikowany przez szereg czynników, takich jak odmienne wzorce translacji i/lub ekspresji, inny metabolizm i okres półtrwania białek. Shen i wsp. (2013) w swoich badaniach odnotowali istotne różnice w stosunku GRE:OBE w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym w porównaniu z osobami zdrowymi i otyłymi. Uzyskane w niniejszym badaniu istotnie wyższe wartości stosunku GRE:OBE w grupie AN w porównaniu do GK (por. tab. 7) uzyskały słabą moc statystyczną - mogą więc jedynie sugerować potwierdzenie odmiennego metabolizmu obu cząsteczek oraz większej sekrecji greliny wśród pacjentów z jadłowstrętem psychicznym. Wyniki badań Germain i wsp. (2010) wykazały, że zwiększony stosunek peptydów anoreksygenicznym do oreksygenicznym sugeruje brak kompensacji organizmu w stosunku do głodzenia albo większą zdolność do metabolicznego radzenia sobie z niedożywieniem. Odwołując się do tych wniosków, można określić, iż w niniejszym badaniu stosunek GRE:OBE sugeruje przewagę peptydu oreksygenicznego do hipotetycznie anoreksygenicznego, a więc występuje mechanizm kompensacyjny względem przedłużającego się głodzenia. Formułując powyższe wnioski należałoby jednak wziąć także pod uwagę wyniki analiz przeprowadzonych przez

Kosowicz i wsp. (2011). Sugerują one, że trudności występujące w precyzyjnym oznaczaniu stężeń greliny i obestatyny są powszechne. Autorzy powołują się na szerokie rozbieżności w stężeniach podawanych w kilkunastu publikacjach eksplorujących problematykę tych białek, które uniemożliwiają określenie normatywnych stężeń dla populacji ogólnej i odnoszenie do nich wyników uzyskanych w badaniach u ludzi chorych. Pomimo tych utrudnień technologicznych, oznaczanie greliny i obestatyny oraz ich stosunku może być uznawane za wskaźnik ryzyka wystąpienia zachowań bulimicznych w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym (Zamrazilova i wsp., 2008). Potwierdzają to wyniki badań Germain i wsp. (2010), które wykazały, że zarówno stężenie greliny, jak i obestatyny, może różnicować podtypy jadłowstrętu psychicznego. U pacjentów z podtypem restrykcyjnym obserwowane są istotnie wyższe stężenia obu hormonów w porównaniu z pacjentami z podtypem bulimicznym.

5.4. Zmiany w depresyjności

W zakresie depresyjności grupa pacjentek z jadłowstrętem psychicznym charakteryzowała się zdecydowanie większym wskaźnikiem obniżonego nastroju w oparciu o wynik ogólny BDI w porównaniu z GK (por. tab. 8). Pacjentki uzyskały średni wynik ogólny na skali BDI na poziomie 23,56 pkt, co zgodnie z interpretacją wyników (Beck, 1961; Zawadzki i wsp., 2009) wskazuje na umiarkowany poziom depresji, jednakże dzięki analizom wykresów rozrzutu uzyskanych wyników (por. ryc. 28), można zaobserwować, iż znaczna część badanych osób przekroczyła próg punktowy ciężkiej depresji.

Potwierdzeniem rozpowszechnienia obniżonego nastroju w grupie AN są uzyskane wyniki na skali HDRS – średni wynik pacjentek z AN to 18,828 pkt, co zgodnie z interpretacją wyników (Hamilton, 1960; Pużyński, 1993) określić można jako stopień ciężkiej depresji (por. tab. 8).

Wykonane pomiary z wykorzystaniem obu narzędzi – samoopisowego kwestionariusza BDI oraz uzupełnianego przez klinicystę kwestionariusza HDRS, zezwoliły na porównanie uzyskanych wyników. Analiza korelacji określiła rezultaty na silnie skorelowane dodatnio, uzyskując wartość $r=0,705$ przy $p=0,001$, co potwierdza wcześniejsze doniesienia o wysokim skorelowaniu obu skal w grupach pacjentów

psychiatrycznych ($r = 0,72-0,92$) (Beck i wsp., 1988; Reynolds i Kobak, 1995). Dzięki analizom wykresów rozrzutu uzyskanych wyników (por. ryc. 29), można zaobserwować, iż część badanych osób przekroczyła próg punktowy bardzo ciężkiej depresji.

W tym miejscu należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż obie skale – BDI oraz HDRS zawierają pytania dotyczące utraty apetytu i/lub ubytku masy ciała. Objawy te są obecne u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym, a więc w przebiegu pomiaru depresyjności przy użyciu tych skal może dochodzić do zawyżenia wyniku ogólnego ze względu na niespecyficzność tych objawów względem depresji.

Odnosząc się do wyników uzyskanych przez Kanh i wsp. (2019), którzy przeanalizowali predyktory ponownej hospitalizacji w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym, wydaje się, że oznaczanie poziomu depresyjności i dążenie do obniżenia jej poziomu w ciągu pierwszego miesiąca leczenia ma duże znaczenie prognostyczne. Dane te mogą uzupełnić wnioski z autorskich badań, wskazując iż wysokie wyniki na skalach depresyjności uzyskane przez pacjentki z jadłowstrętem psychicznym mogą, ale nie muszą prognozować gorszego rokowania – jest ono bardziej zależne od podjętych interwencji – poprawy stanu odżywienia oraz szybkiego obniżenia poziomu depresyjności.

5.5. Zmiany dotyczące zachowań samobójczych i autoagresywnych

Wyniki badań wskazują na obecność zachowań samobójczych na poziomie 20,69% w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (por. tab. 9). We wcześniejszych badaniach wykazywano obecność zachowań samobójczych na podobnym poziomie. Odwołując się do metaanalizy autorstwa Buhren i wsp. (2013) obecność myśli samobójczych wykazano u 31,4-57%, a podjęte próby samobójcze – u 3,1-17% pacjentów z jadłowstrętem psychicznym. W GK te zachowania nie występowały.

Wyniki dotychczasowych badań kohortowych dowodzą, iż w przypadku chorych z jadłowstrętem podejmowane próby samobójcze są poważniejsze, charakteryzują się silniejszą wolą zabicia się i częściej kończą się śmiercią w porównaniu z próbami samobójczymi osób chorujących na inne zaburzenia psychiczne (Guillaume i wsp., 2011). Dane statystyczne wskazują, iż spory odsetek zgonów pacjentów z jadłowstrętem

psychicznym wynika ze śmierci samobójczej (średnio 27-41%) (Jagielska i Kacperska 2017). Powołując się na metaanalizy badań longitudinalnych, szacuje się, że częstotliwość samobójstw w grupie chorych jest 200 razy większa niż w populacji ogólnej (Arcelus i wsp., 2011). Obecność myśli samobójczych można oszacować na ok. 30% pacjentów z jadłowstrętem psychicznym, jak sugerują najnowsze badania Bodell i wsp. (2019). W badaniach przeprowadzonych przez Bulik i wsp. (2008) odnotowano, iż blisko 17% osób z jadłowstrętem psychicznym podjęło próbę samobójczą w ciągu całego życia. Częściej próby samobójcze podejmują pacjenci z podtypem bulimicznym jadłowstrętu, wykazujący trudności z kontrolą zachowań i regulacją emocji, z obecnym epizodem depresyjnym, nadużywający substancji psychoaktywnych oraz z doświadczeniem traumy.

Wyniki zaprezentowane w pracy określają obecność zachowań autoagresywnych na poziomie 41,38% w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (por. tab. 9). Wyniki wcześniejszych badań wskazują na podobne rozpowszechnienie problemu - przykładowo opierając się na metaanalizie autorstwa Svirko i Hawton (Svirko i Hawton, 2007) w grupie chorych z jadłowstrętem psychicznym skalę zachowań autoagresywnych można określić między 13,6-68,1% przebadanych pacjentów lub między 45-49% badanych z zaburzeniami odżywiania – w tym również bulimii czy zespołu napadowego objadania (Claes i wsp., 2010; Koutek, Kocourkova i Dudova, 2016).

W badaniach Radziwiłłowicz i Reszki (2008) w grupie 30 dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym wykryto, iż ponad połowa dokonywała samouszkodzeń. Określono również częstotliwość konkretnych form autoagresji: 53% badanych nacinało skórę do krwi, 13% uderzało się w różne części ciała, 13% wbijało sobie w ciało ostre przedmioty, 23% z chorych podejmowało przynajmniej jedną próbę samobójczą. Autorki ujawniły również pośrednie formy autoagresji bardzo często stosowane przez prawie wszystkich pacjentów z jadłowstrętem takie jak: nadmierne ćwiczenia fizyczne, głodzenie się, stosowanie środków przeczyszczających. Wszystkie wyniki w zakresie bezpośredniej i pośredniej autoagresji były istotnie wyższe w grupie klinicznej niż w grupie kontrolnej (Radziwiłłowicz i Reszka, 2008). W niniejszym badaniu zachowania autoagresywne definiowano jedynie bezpośrednie działania autoagresywne – uszkodzanie tkanek ciała. Można przypuszczać, iż w grupie badanych pacjentek często występują również dodatkowe formy autoagresji pośredniej, takiej jak wymienione przez Radziwiłłowicz i Reszkę (2008), a więc przyjmując szersze kryterium autoagresji

(bezpośredniej i pośredniej), wskaźniki zachowań autoagresywnych w badanej grupie byłyby jeszcze wyższe.

Janas-Kozik i wsp. (2006) podkreślają częstsze stosowanie autoagresji pośredniej w grupie pacjentów z jądłowstrętem psychicznym i zwracają uwagę na podobieństwo źródłowej przyczyny wśród wszystkich nastoletnich pacjentów psychiatrycznych z odmiennym obrazem klinicznym zaburzeń, a mianowicie wykorzystania autoagresji jako nieadaptacyjnego sposobu radzenia sobie z konfliktami intrapsychicznymi. Wyniki metaanalizy nad nie-samobójczym samouszadzaniem się pacjentów z zaburzeniami odżywiania sugerują, iż wspólnym obszarem obu problemów psychiatrycznych jest auto-dewaluacja (Zelkowitz i Cole, 2019).

Wyniki dotychczasowych analiz określają zachowania samobójcze i autoagresywne jako istotne symptomy, wpływające na kierunek działań psychoterapeutycznych u pacjentów z jądłowstrętem psychicznym. Konieczna wydaje się interwencja dotycząca strategii radzenia sobie z zasadami leczenia i koniecznością zmiany stylu odżywiania (Verschueren i wsp., 2015) impulsywnością, regulacją emocji, dysocjacją, samokrytycznym stylem poznawczym, potrzebą kontroli, tendencjami obsesyjno-kompulsyjnymi (Svirko i Hawton, 2007). Wyniki uzyskane w przebiegu niniejszego badania stanowią potwierdzenie dużego rozpowszechnienia w grupie pacjentów z jądłowstrętem psychicznym zarówno zachowań samobójczych, jak i autoagresywnych, potwierdzając tym samym konieczność poszerzenia oddziaływań terapeutycznych w tej grupie pacjentów.

5.6. Potencjalne determinanty zmian biochemicznych i psychologicznych w znacznym niedożywieniu w przebiegu jądłowstrętu psychicznego

W niniejszym badaniu przeanalizowano zależność zaawansowania wybranych powikłań biochemicznych i psychologicznych jądłowstrętu psychicznego. W grupie AN wykryto jedną istotną korelację między BMI a TCHOL, jednakże analiza tej korelacji wykazywała się słabą mocą (poniżej założonego progu 0,8). W zakresie innych powikłań nie wykryto w grupie chorych istotnych zależności z BMI. Można interpretować to jako efekt występowania swoistego progu niskiego BMI, po przekroczeniu którego zmiany

biochemiczne i psychologiczne są zaawansowane, aczkolwiek mało zróżnicowane w swym poziomie w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie wykryto istotnych statystycznie korelacji między stężeniami poszczególnych hormonów związanych z osią HPT a potencjalnymi determinantami ciężkości powikłań w jadłowstręcie psychicznym: BMI, redukcji masy ciała skorygowanej o BMI oraz czasu trwania choroby. Nie można więc spośród tych zmiennych wyłonić czynnika determinującego zmiany w zakresie gospodarki hormonalnej tarczycy w przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Analiza krzywych regresji na wykresach rozrzutu (por. ryc. 21-23) sugeruje, iż wraz ze spadkiem BMI występuje tendencja do mniejszej sekrecji FT3 i FT4, co mogłoby stanowić opisany wyżej mechanizm adaptacyjny do choroby, przystosowawczy do przedłużonego głodzenia. Zaobserwowano tendencję do mniejszego wydzielania TSH, co może wydawać się sprzeczne z oczekiwaniami, w związku z regulującą funkcją TSH wobec endokrynnej aktywności tarczycy. Na podobne, odmienne od oczekiwanych, obserwacje wskazują inni badacze (Mehler i Brown, 2015; Schorr i Miller, 2017). Hipotetycznie może sugerować to zaburzenia na osi HPT i zaburzenie mechanizmów regulacyjnych przy zaawansowanym stadium niedożywienia. Należy jednak podkreślić, iż rozrzut wyników dotyczy relatywnie małej grupy badanych, a wyniki korelacji między zmiennymi nie osiągnęły progu istotności statystycznej, w związku z czym jest to wyjaśnienie hipotetyczne i w przyszłości wymagałoby zweryfikowania na większej grupie chorych. We wcześniejszych publikacjach jednoznaczne określenie zależności sekrecji hormonów związanych z funkcjonowaniem tarczycy okazało się trudne. Niektórzy autorzy odnotowali, iż zmniejszenie stężeń FT3 jest większe u pacjentów z większą utratą masy ciała, niższym BMI i bardziej zaawansowaną chorobą (Mehler i Brown, 2015; Misra i Klibanski, 2014). Opieranie się na korelacji z BMI jest jednak uproszczeniem, co obrazują badania prowadzone przez Germain i wsp. (2009). Dokonano w nich porównań stężeń FT3 w grupach pacjentek z jadłowstrętem psychicznym oraz kobiet fizjologicznie szczupłych, z porównywalnym BMI (kryteria włączenia do grupy porównawczej to: BMI niższe niż 16,5 kg/m² utrzymujące się przez okres dojrzewania, obecność fizjologicznych cykli menstruacyjnych, dążenie do przybrania masy ciała), a także grupy kontrolnej (z prawidłowym BMI). Wyniki wykazały istotne różnice między grupą pacjentek a kobiet fizjologicznie szczupłych – pacjentki z jadłowstrętem psychicznym wyróżniały się istotnie niższym stężeniem FT3, z kolei kobiety fizjologicznie szczupłe nie różniły się od

grupy kontrolnej. Tłumaczy to, iż nie tylko niska wartość BMI wpływa na zaburzenia pracy tarczycy, ale narażanie organizmu na przedłużające się restrykcje kaloryczne (Germain i wsp., 2009). Według literatury, pacjenci z jadłowstrętem psychicznym charakteryzują się także zmniejszoną reakcją na podanie tyreoliberyny i osłabionym wychwytem jodu (Tarim, 2011).

Analiza korelacji wykazała istotne statystycznie zależności między stężeniem greliny a BMI, biorąc pod uwagę obie badane grupy (por. tab. 10), natomiast nie odnotowano istotnych korelacji w samej grupie AN (por. tab. 11). Brak korelacji w grupie pacjentek jest zbieżny z wynikami dotychczasowych badań, m. in. w badaniach Janas-Kozik i wsp. (2007) nie obserwowano zależności między BMI a greliną analizując grupy: kliniczną i kontrolną oddzielnie. W innych badaniach istotne korelacje między stężeniem enterohormonu a BMI również są określane biorąc pod uwagę dane z populacji zdrowej i pacjentów, a nie w wyselekcjonowanej grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym (Goebel-Stengel i wsp., 2013). Wyjaśniając brak korelacji między stężeniem greliny a BMI w grupie AN można hipotetycznie założyć, iż w przedziale BMI prezentowanym przez pacjentki z jadłowstrętem psychicznym, poziom greliny jest wysoki i relatywnie niezróżnicowany w zależności od BMI, ze względu na przekroczenie hipotetycznego progu bezpiecznego stanu odżywienia, co warunkuje wysokie stężenia greliny. W obu grupach, przy większym zróżnicowaniu BMI (zarówno wartości BMI, w których nie uruchamia się hipotetyczny mechanizm obronny, jak i wartościach niższych BMI – przy których próg uruchomienia tego mechanizmu jest przekroczony) zależności istotne statystycznie mogą występować i potwierdzać sekrecję greliny w celu obrony przed dalszym głodem.

Poziom obestatyny nie korelował istotnie z BMI w obu grupach analizowanych jednocześnie i w grupie chorych. Wyniki te są odmienne od wyników z wcześniejszych prac. Rezultaty uzyskane w dotychczasowych badaniach wskazywały na zróżnicowanie w wydzielaniu obestatyny w zależności od BMI (Germain i wsp., 2009; Shen i wsp. 2013). Średnie stężenia obestatyny u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym i osób zdrowych zaprezentowane w pracach innych autorów zazwyczaj są niższe niż uzyskane w niniejszym badaniu (Shen i wsp. 2013). Takie rezultaty mogą wynikać z niejednorodności grupy pacjentek pod kątem typu jadłowstrętu – w badanej grupie przeważającym typem była odmiana restrykcyjna jadłowstrętu psychicznego, a jak udowodnili Gremain i wsp. (2010) stężenia obestatyny u osób z typem restrykcyjnym

jadłowstrętu psychicznego są wyższe niż w typie bulimicznym. Wiadomo również, iż na sekrecję obestatyny wpływa szereg czynników – przede wszystkim wskaźniki związane z gospodarką węglowodanową, takie jak stężenia glukozy, insuliny, wskaźnik HOMA-IR oraz inne czynniki, m.in.: cykl dobowy, spożycie płynów (Lucka i Wysokiński, 2019; Ren i wsp., 2009; Samson i wsp., 2007; Shen i wsp., 2013), które nie były kontrolowane w niniejszej analizie, co może tłumaczyć odmienne rezultaty.

Biorąc pod uwagę wyniki obu grup, występuje istotna ujemna umiarkowana korelacja między BMI a wynikiem ogólnym BDI (por. tab. 10), co mogłoby sugerować nasilanie się depresji przy gorszym stanie odżywienia, jednakże w wyselekcjonowanej grupie AN korelacja BMI i wyniku ogólnego BDI nie osiąga istotności statystycznej (por. tab 11). Analiza wykresu rozrzutu wyników ogólnych BDI w grupie AN potwierdza wniosek, iż nasilenie depresyjności nie jest zależne od BMI w grupie pacjentów z diagnozą jadłowstrętu psychicznego w zaawansowanym stadium choroby (por. ryc. 28).

W badaniach klinicznych eksplorujących problematykę depresyjności wśród pacjentów z jadłowstrętem najczęściej używa się skali HDRS oraz BDI, które zostały również użyte w prezentowanym badaniu. Skale te nie wykazywały skorelowania z BMI pacjentów w stanie znacznego niedożywienia ani z utratą masy ciała podczas choroby natomiast zauważalne były ich związki przy analizowaniu wyników chorych przed i po rehabilitacji żywieniowej. Zwrócono uwagę na wpływ wzrostu BMI na spadek objawów depresyjnych (Mattar i wsp., 2012).

Nasilenie depresyjności mierzonej skalą HDRS w niniejszym badaniu nie jest skorelowane z wartością BMI, co oznacza, że w badanej grupie problem współwystępującej depresji obserwowany jest nie tylko u pacjentów najbardziej wychudzonych.

Uzyskane wyniki są zbieżne z doniesieniami z dotychczasowych badań, w których również nie obserwowano istotnych korelacji BMI z pomiarem depresyjności testem BDI oraz HDRS w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (Mattar i wsp., 2012). Autorzy prowadzący badania podłużne, porównujące stan pacjentów z jadłowstrętem psychicznym przed i po leczeniu, wykazują, iż wraz ze wzrostem BMI podczas terapii również spada depresyjność pacjentów (Hughes, 2012; Mattar i wsp., 2012).

Według doniesień z dotychczasowych badań, na wystąpienie depresji w przebiegu jadłowstrętu psychicznego może mieć wpływ dłuższy czas trwania choroby (Bühren i wsp., 2014).

Odnosząc się zarówno do wyników ogólnych na skalach BDI, jak i HDRS w niniejszym badaniu nie wykryto istotnych korelatów obniżonego nastroju. Oznacza to, iż nie da się określić grupy pacjentów z jadłowstrętem psychicznym, którzy są najbardziej narażeni na nasilenie depresyjności używając kryterium wartości BMI, redukcji masy ciała skorelowanej przez BMI czy długości trwania choroby. Można przypuszczać, iż wymienione wyżej potencjalne determinanty nie różnicują grupy pacjentów w stanie znacznego niedożywienia, gdyż na stan nastroju wpływa równocześnie szereg dodatkowych czynników, niekontrolowanych w niniejszym badaniu, m.in.: doświadczenia traumy, zdolności regulacji emocji czy wzajemne oddziaływania na siebie powikłań biochemicznych jadłowstrętu psychicznego.

Przeprowadzona analiza zachowań samobójczych i autoagresywnych z potencjalnymi determinantami tych powikłań – BMI, redukcji masy ciała skorygowanej o BMI oraz długości trwania choroby nie wykazała istotnych statystycznie zależności (por. tab. 11). Oznacza to, iż nie można na podstawie wskaźnika BMI, redukcji BMI podczas choroby czy czasu chorowania określić występowania lub ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych czy autoagresywnych. We wcześniejszych badaniach Funen i Hadas (2010) wykazali, iż na występowanie zachowań samobójczych wpływa czas trwania choroby, co z kolei nie zostało zaobserwowane w niniejszym badaniu. Rozbieżność ta może wynikać z faktu, iż grupę badaną stanowiły pacjentki nastoletnie, chorujące maksymalnie 2 lata przed włączeniem do badania, co utrudnia zróżnicowanie pod kątem długości choroby jako korelatu ciężkości powikłań. Podczas przeglądu literatury nie znaleziono badań wskazujących na skorelowanie zachowań samobójczych czy autoagresywnych z BMI. Analiza wykresów rozrzutu (por. ryc. 33 i 34) potwierdza, iż wskaźnik ten nie jest dobrym predyktorem występowania zachowań samobójczych i autoagresywnych – mogą one być obecne u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia, niezależnie od stopnia wychudzenia.

W odniesieniu do innych potencjalnych determinant powikłań w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym, czyli: miary redukcji BMI (R-BMI) oraz długości trwania choroby, nie wykryto istotnych statystycznie korelacji z wybranymi zmianami biochemicznymi czy psychologicznymi w przebiegu

jadłowstrętu psychicznego (por. tab. 11 i 12). Sugeruje to, iż wielkość redukcji masy ciała skorygowana o BMI czy czas trwania choroby nie są precyzyjnymi determinantami tych zmian.

5.7. Interakcje między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi

Analiza zależności między wielkościami poszczególnych powikłań biochemicznych i psychicznych pozwoliła na określenie, iż w grupie znacznie niedożywionych pacjentów z jadłowstrętem psychicznym występują istotne statystycznie dodatnie korelacje między stosunkiem GRE:OBE a stężeniem frakcji cholesterolu HDL oraz stężeniem FT3 (ostatnia korelacja nie osiągnęła założonej mocy statystycznej powyżej wyznaczonego progu 0,8). Ponadto, wykryto istotną ujemną zależność między poziomem obestatyny a stężeniem FT4 (por. tab. 14).

Po przeanalizowaniu dostępnej literatury nie odnaleziono badań prezentujących analizy korelacji między stosunkiem obu enterohormonów i elementami profilu lipidowego czy hormonów związanych z funkcjonowaniem tarczycy. Uzyskane istotne dodatnie korelacje GRE:OBE ze stężeniem HDL można interpretować jako wpływ greliny na gospodarkę lipidową w zakresie HDL, który może być modyfikowany przez aktywność obestatyny w tym zakresie, co tłumaczyłoby braki istotnych zależności między wyłącznie stężeniem greliny a HDL. Odkrycie to stanowi znaczące uzupełnienie dla wniosków autorów dotychczasowych prac, w których koncentrowano się na powinowactwie greliny do cząsteczek HDL. We wcześniejszych pracach odnotowywano istotne korelacje między stężeniami greliny a HDL (Purnell i wsp., 2003), wskazywano na możliwe mechanizmy tych zależności – wiązanie się greliny z cząsteczkami HDL, skoncentrowanie tego enterohormonu we frakcjach lipidowych zawierających HDL z ludzkiego osocza (Beaumont i wsp., 2003), uznanie cząsteczek HDL za transporter dla greliny (Delporte, 2013).

Jeśli chodzi o aktywność obestatyny względem HDL, w dotychczasowych publikacjach wykazano dodatnie korelacje między tym enterohormonem a stężeniem dużych cząsteczek HDL, natomiast badania te były prowadzone na grupie osób otyłych (Szentpeteri i wsp., 2018). Autorzy badania, omawiając uzyskane wyniki wyrażali wątpliwość co do bezpośredniego charakteru predykcyjnego między obestatyną a HDL,

wskazując, iż zależność ta może wynikać z metabolizmu frakcji VLDL, który został określony jako jedyny niezależny predyktor obojętności.

Według najlepszej wiedzy autorki niniejszej pracy, nie opublikowano danych odnośnie zależności między tymi cząsteczkami w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym. Bazując więc na ograniczonym materiale porównawczym, wyniki uzyskane z przeprowadzonego badania można interpretować jako wskaźnik do dalszych obserwacji zależności obu enterohormonów ze stężeniem HDL, nie tylko w separacji, ale także analizując stosunek GRE:OBE, w związku z hipotetycznymi wzajemnymi oddziaływaniami modyfikującymi. Osiągnięte wyniki sugerują, iż wysokie stężenia HDL występują u tych pacjentów, którzy nie tylko osiągają wysokie stężenia greliny, ale jednocześnie mają niższe od stężeń greliny poziomy obojętności.

Interpretując znaczenie frakcji HDL w omawianym zaburzeniu psychicznym, należy zwrócić uwagę, iż utrzymanie prawidłowego wysokiego poziomu HDL ma korzystny efekt zarówno metaboliczny, protekcyjny w stosunku do zaburzeń sercowo-naczyniowych, natomiast w odniesieniu do publikacji eksplorujących związki HDL z depresyjnością – może predysponować do obniżenia nastroju (Lehto i wsp., 2010; Schwartz i wsp., 2014; Teofilo i wsp., 2014) czy zachowań samobójczych (Baek i wsp., 2014; Emet i wsp., 2015). W niniejszym badaniu nie osiągnięto istotnych zależności między stężeniami HDL a zmiennymi świadczącymi o depresyjności (wyniki ogólne BDI i/lub HDRS) oraz obecnością zachowań samobójczych czy samouszkodzeń (por. tab. 22, 23).

Nie wykazano również istotnych zależności między stężeniami greliny, obojętności czy stosunku GRE:OBE a depresyjnością (por. tab. 14). Porównania średnich stężeń greliny i obojętności oraz stosunku obu białek w podziale na pacjentów z zachowaniami samobójczymi czy autoagresywnymi i bez tych zachowań nie wykazały istotnych różnic między podgrupami, natomiast widoczna jest tendencja do uzyskiwania wyższych średnich stężeń greliny, obojętności, stosunku GRE:OBE u pacjentek stosujących samouszkodzenia oraz wykazujących zachowania samobójcze (por. tab. 15). Doniesienia z wcześniejszych publikacji sugerowały wyższe stężenia greliny u osób z depresją, co wynikać może albo z odpowiedzi na ograniczanie odżywiania się związanego z częstym brakiem apetytu u osób chorych, albo z mechanizmem ochronnym antydepresyjnym samej greliny (Ozsoy i wsp., 2014). Ponadto, dane literaturowe wskazują iż zachowania samobójcze również są skorelowane dodatnio z poziomem

greliny, co interpretowane jest jako mechanizm kompensacyjny i działanie antydepresyjne greliny (Atescelik i wsp., 2017; Kurt i wsp., 2008). Z kolei rolę obestatyny w depresyjności na podstawie badań na zwierzętach określono jako pro-depresyjną (Szakács i wsp., 2015). Prawidłowości te oraz wyniki niniejszego badania sugerują, iż w grupie ciężko niedożywionych pacjentów z jadłowstrętem psychicznym mogą występować czynniki nasilające obniżenia nastroju i zachowania samobójcze oraz, że mogą być one modyfikowane przez aktywność enterohormonów. Braki istotnych korelacji greliny, obestatyny, GRE:OBE oraz HDL ze wskaźnikami depresyjności czy zachowań samobójczych mogą wynikać z liczebności grupy klinicznej oraz wskazują na złożoność mechanizmów leżących u podstaw tych zależności.

W kontekście odkrytej w niniejszej pracy istotnej korelacji między wielkością stosunku GRE:OBE oraz FT3 (korelacja charakteryzująca się słabą mocą statystyczną), można ostrożnie stwierdzić, iż może ona stanowić potwierdzenie współwystępowania dwóch mechanizmów: kompensacyjnego (obronnego) i adaptacyjnego do sytuacji przewlekłego głodzenia. Schemat mechanizmu kompensacyjnego wskazuje na zwiększoną sekrecję greliny w celu zwiększenia podaży pokarmu i stymulację metabolizmu. Mechanizm adaptacyjny związany jest z faktem, iż stężenia hormonów tarczycy mogą adaptacyjnie zmniejszać wydatek energetycznego organizmu, umożliwiając przeżycie. Jest to zbieżne z doniesieniami z wcześniejszych publikacji (Gurgul i wsp., 2012; Troisi i wsp., 2005). Obestatyna w zakresie funkcji endokrynnej tarczycy do tej pory była opisywana również jako korelat związany z niedoczynnością narządu, czyli niższymi stężeniami FT3 oraz FT4 (Gurgul i wsp., 2012; Kosowicz i wsp., 2010). Ta ostatnia korelacja jest zbieżna z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu – ujemną korelacją między stężeniem obestatyny a stężeniem FT4. Emami i wsp. (2014) wytłumaczyli fakt wykazywania przez grelinę i obestatynę tego samego kierunku korelacji względem hormonów tarczycy, pomimo opozycyjnych właściwości w regulacji łaknienia, powołując się na wzajemną relację między osią HPT a jelitem. Wyniki badań Germain i wsp. (2010) wskazały z kolei na zwiększony stosunek peptydów anoreksygenicznym do oreksygenicznym (czyli przewaga poziomu obestatyny nad stężeniem greliny) jako nieadaptacyjny do głodzenia albo większą zdolność do metabolicznego radzenia sobie z niedożywieniem. Odwołując się do tych wniosków, można określić, iż uzyskane w niniejszym badaniu pozytywne korelacje między GRE:OBE a FT3 sugerują, iż przewaga pobudzającej łaknienie greliny nad hipotetycznie

anoreksygeniczną obestatyną (mechanizm obronny przed głodem) jest związana ze słabszym adaptowaniem się do głodzenia (poprzez utrzymywanie FT3 na wyższym poziomie, co nie wpływa obniżająco na podstawową przemianę materii). Na podstawie analiz wyników zależności GRE:OBE i hormonów związanych z pracą tarczycy można więc oszacować stosunki mechanizmów kompensacyjnych (pobudzających łaknienie) i adaptacyjnych (podtrzymujących chorobę). W przebadanej grupie ciężko niedożywionych pacjentek z jądłowstrętem psychicznym przeważają mechanizmy obronne nad adaptacyjnymi do choroby.

Ponownie należy zwrócić uwagę na fakt, iż tak jak poziomy greliny, obestatyny oraz wcześniej omawiane stężenie HDL, wartość FT3 również może wskazywać na kierunki zmian w nastroju czy zachowań samobójczych i/lub autoagresywnych. Zmiany charakterystyczne dla niedoczynności narządu tarczowego, a więc niskie poziomy FT3 są związane z wyższą depresyjnością, co potwierdza szereg badań i obserwacji klinicznych (Berent i wsp., 2014). Podobnie wśród osób chorych psychicznie próby samobójcze są podejmowane istotnie częściej u pacjentów z niskim stężeniem FT3 (Pompili i wsp., 2012). W niniejszym badaniu nie udało się określić istotnej statystycznie zależności między FT3 a poziomem depresji czy obecnością zachowań samobójczych i/lub autoagresywnych (por, tab. 14, por tab. 15). Odwołując się jednak do wykrytych dwóch istotnych dodatnich zależności – między GRE:OBE a HDL oraz FT3, a także między stężeniem obestatyny a FT4, można zauważyć, iż wyższy poziom FT3 jest w tym wypadku czynnikiem niepredysponującym do obniżenia nastroju i zachowań samobójczych. Potwierdza to wniosek o dużej złożoności mechanizmów prowadzących do zmian psychologicznych w omawianej jednostce chorobowej.

Wśród pozostałych badanych parametrów – TCHOL, LDL, TG, TSH, FT4, GRE, OBE, wyników ogólnych BDI i HDRS oraz zachowań samobójczych i autoagresywnych nie wykryto istotnych statystycznie korelacji. Brak istotnych zależności nie jest zbieżny z wynikami dotychczasowych badań, natomiast większość z nich nie była przeprowadzana na specyficznej grupie ciężko niedożywionych pacjentów z jądłowstrętem psychicznym w wieku młodzieńczym.

Warto jednak zauważyć, iż wykryte w niniejszym badaniu wysokie stężenia składowych profilu lipidowego, w szczególności TCHOL mogą stanowić zmienną pośredniczącą w relacjach między stopniem niedożywienia a depresyjnością osób badanych. Odwołując się do wyników badań prowadzonych na grupie niedożywionych

pacjentek z jądłowstrętem psychicznym Favaro i wsp. (2004) odnotowali, iż chore ze stężeniem cholesterolu poniżej 4,1 mmol/l (159 mg/dl) prezentują prawie trzykrotnie więcej objawów depresji w porównaniu z pacjentkami z wyższymi stężeniami TCHOL. W niniejszym eksperymencie pacjentki z jądłowstrętem psychicznym prezentowały zdecydowanie wyższe średnie stężenia TCHOL (207,4 mg/dl). W badaniu Favaro i wsp. (2004) zaobserwowano również, że pacjenci z historią prób samobójczych, zachowań autoagresywnych oraz aktualnie występujących myśli samobójczych charakteryzują się niższymi stężeniami cholesterolu. W niniejszym badaniu korelowano wiele zmiennych, będących powikłaniami znacznego niedożywienia w przebiegu jądłowstrętu psychicznego. Opierając się na wnioskach z dotychczasowych prac, można zauważyć, iż część z nich, np. zmiany o charakterze hipercholesterolemii oraz niskie wartości BMI, mogą opozycyjnie wpływać na stopień depresyjności i występowanie zachowań samobójczych i/lub autoagresywnych u pacjentek, co potencjalnie może przekładać się na brak istotnych korelacji między zmiennymi.

Brak istotnych statystycznie zależności między zmiennymi związanymi z funkcją endokrynną tarczycy a depresyjnością jest sprzeczny z wynikami dotychczasowych prac w tym zakresie. Badania Berent i wsp. (2014) miały na celu analizę profilu hormonów związanych z pracą tarczycy wśród chorych z diagnozą depresji. Wykazano w nich, iż charakterystyczne dla tej grupy pacjentów są przede wszystkim obniżone stężenia FT3, przy jednoczesnym poziomie TSH w granicach normy. Jest to profil zbliżony do wyników testów pacjentów z zaawansowanym stadium jądłowstrętu psychicznego. W pracy tej odnotowano również, iż niższe stężenia FT3 i FT4 na początku hospitalizacji chorych z depresją są istotnym klinicznym wskaźnikiem gorszego rokowania, natomiast wyższe stężenia FT3 predysponowały pacjentów do szybszej poprawy stanu psychicznego, co z kolei może sugerować gorsze rokowanie także w grupie pacjentów z jądłowstrętem psychicznym w zakresie poprawy nastroju. Zauważono również różnice międzypłciowe, wskazujące na silniejsze zależności między zaburzeniami hormonalnymi a ciężkością depresji wśród kobiet, co jest istotną informacją w kontekście rozważań nad występowaniem podobnych tendencji w grupie chorych na jądłowstręt psychiczny, w której przeważają dziewczęta i kobiety. W badaniu Berent i wsp. (2014) stężenia FT4 korelowały pozytywnie z wynikami pomiaru depresyjności z użyciem skali HDRS, niniejsze badanie nie wykryło takiej zależności wśród grupy chorych lub biorąc pod uwagę wyniki z obu grup. W pracy Berent i wsp. (2014) nie odnotowano natomiast

korelacji istotnej statystycznie w przypadku stężeń FT3 i wyników HDRS, podobnie jak w niniejszym badaniu. W pracach, w których wykorzystano skalę BDI do pomiaru depresyjności wśród osób z zaburzeniami hormonalnymi tarczycy, korelacje między stężeniami hormonów a wynikami ogólnymi BDI były niejednoznaczne. W niektórych z nich odnotowano istotne statystycznie związki między wynikami BDI i wynikami laboratoryjnymi świadczącymi o niedoczynności tarczycy (Ittermann i wsp., 2015) w innych korelacje nie były istotne statystycznie (Saltevo i wsp., 2015). W niniejszym badaniu nie wykryto żadnych istotnych korelacji między hormonami związanymi z funkcją endokrynną tarczycy a wynikami ogólnymi HDRS oraz BDI, co może być związane z wielością czynników, które potencjalnie mogą kształtować zmiany w nastroju młodych pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia.

Brak istotnych korelacji między stężeniami greliny i obestatyny a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi czy autoaresywnymi również jest sprzeczny z wynikami dotychczasowych badań. Atescelik i wsp. (2017) dokonali pomiarów acylowanej i desacylowanej greliny w surowicy pacjentów tuż po próbach samobójczych. Wyniki ich pracy dowodzą, iż obie frakcje greliny są istotnie wyższe u osób po próbach w porównaniu z grupą kontrolną, a także odnotowano korelacje dodatnie z wynikami pomiaru objawów depresji przy pomocy BDI. Autorzy opisanych wyżej doniesień wyjaśniają uzyskane wyniki powołując się na powiązania greliny z funkcjonowaniem osi HPA. Brak analogicznych zależności w niniejszym badaniu może wynikać ze złożoności patomechanizmu depresji w specyficznej grupie poddanej eksperymentowi. Z kolei brak istotnych zależności między stężeniami obestatyny a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i/lub autoagresywnymi może uzupełniać wyniki z nielicznych dotychczasowych badań eksplorujących rolę obestatyny w patomechanizmie tych objawów. Według najlepszej wiedzy autorki, prowadzono kilka eksperymentów na modelach zwierzęcych, w których koncentrowano się na działaniu lękogennym i stresogennym obestatyny (Szakács i wsp., 2015, Szakács, 2017), natomiast nie potwierdzono tego działania w badaniach u ludzi.

Na podstawie uzyskanych wyników możliwa jest weryfikacja postawionych hipotez badawczych. Odwołując się do hipotezy H1: w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym dochodzi do zmian biochemicznych o charakterze hiperlipidemii, zmniejszonego stężenia FT3, wyższych stężeń greliny (GRE), obestatyny (OBE) oraz stosunku GRE:OBE w porównaniu z GK oraz rekomendowanymi normami;

w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym dochodzi do zmian psychologicznych: zwiększonej depresyjności i występowania zachowań samobójczych (ZS) i/lub autoagresywnych (ZA), co istotnie odróżnia pacjentki od GK – można uznać ją za częściowo prawdziwą. Wyniki niniejszego badania faktycznie ukazały zmiany o charakterze hiperlipidemii, zmniejszoną sekrecję FT3 w porównaniu z GK oraz z rekomendowanymi normami populacyjnymi. Ponadto, zauważalne są wyższe wskaźniki depresyjności i występowanie zachowań samobójczych i autoagresywnych w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia. Jednakże w kontekście badanych białek: greliny i obestatyny, założenie hipotetyczne jest zgodne jedynie w przypadku wyższego stężenia greliny oraz większego stosunku GRE:OBE, nie wykryto natomiast istotnych różnic między grupami w zakresie obestatyny.

Hipotezę H2: potencjalnymi determinantami wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych są: BMI i redukcja BMI (R-BMI) podczas choroby oraz czas trwania choroby w grupie pacjentek, należy uznać za częściowo prawdziwą. Jedyna istotna korelacja wystąpiła między BMI a TCHOL i tylko w tym zakresie można uznać wartość BMI za predyktor zaawansowania zmian stężeń TCHOL w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia. Pozostałe czynniki: R-BMI czy czas trwania choroby nie są istotnie powiązane ze zmianami biochemicznymi i psychologicznymi, badanymi w niniejszej pracy.

Hipotezę H3: pomiędzy wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi występują istotne korelacje w grupie chorych, należy uznać za częściowo prawdziwą. Wykryto istotne dodatnie zależności między stosunkiem GRE:OBE a HDL i FT3, a także ujemne korelacje między OBE i FT4 natomiast między innymi przebadanymi powikłaniami jadłowstrętu psychicznego nie wykryto znaczących korelacji w grupie pacjentek w stanie znacznego niedożywienia.

5.8. Ograniczenia badania

Omawiając wyniki zrealizowanego badania, należy również zwrócić uwagę na jego ograniczenia. Jednym z nich jest relatywnie mała liczebność próby badanej, co zmniejsza możliwości ekstrapolacji wniosków na populację pacjentów z jądłowstrętem psychicznym w wieku rozwojowym. Liczebność grupy badanej jest ograniczona w wielu badaniach prowadzonych z udziałem osób chorujących na jądłowstręt psychiczny, ze względu na utrudnione utrzymywanie się pacjentów w projektach badawczych i w leczeniu (m.in. częste wypisy na żądanie, wycofywanie zgody na udział w projekcie badawczym, przerywanie badania). Przed przystąpieniem do realizacji niniejszego eksperymentu określono minimalną liczebność grupy klinicznej na 30 pacjentek z jądłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia nierzetelnych wyników, do tych, przy których wykryto istotność statystyczną, zastosowano dodatkową analizę mocy testu.

Dodatkową trudność stanowi specyfika zaburzenia – brak pełnego wglądu w chorobę, postawa egosyntoniczna, lekceważenie skutków choroby czy chęć manipulacji, wynikająca z lęku przed oceną – czynniki te mogą mieć wpływ na dane z pomiarów bazujących na narzędziach samoopisowych czy subiektywnych. W niniejszym badaniu z tego względu ograniczono do minimum ilość narzędzi samoopisowych – był to jedynie kwestionariusz BDI, służący do pomiaru stopnia depresyjności, a ponadto do tego celu wykorzystano dodatkowe narzędzie – skalę HDRS, uzupełnianą przez klinicystę. Zabieg ten umożliwił większe zobiektywizowanie danych odnoszących się do stopnia depresyjności pacjentek z jądłowstrętem psychicznym. Wyniki uzyskane z pomiaru przy użyciu obu skal zostały poddane analizie korelacji – uzyskano silną dodatnią korelację istotną statystycznie, co wskazuje na zgodność wyników z pomiaru samoopisowego oraz wykonywanego przez klinicystę.

Za ograniczenie można również uznać kryterium doboru do grupy klinicznej pod kątem wskaźnika masy ciała $\leq 15 \text{ kg/m}^2$, który stanowi próg skrajnie ciężkiego niedożywienia zgodnie z klasyfikacją zawartą w DSM-5 (APA, 2013), jednakże odnosi się do osób dorosłych, a nie dzieci i młodzieży. Przyjęcie tego kryterium wynikało z braku określonego innego wskaźnika ciężkiego niedożywienia w przebiegu jądłowstrętu psychicznego w populacji dziecięco-młodzieżowej. Aby zminimalizować ryzyko błędnego uznania osoby badanej za znacznie niedożywionej, wartość BMI porównywano

z wskaźnikami z siatek centylowych dobranych odpowiednio do płci, wieku i masy ciała pacjentek (poniżej 3-ego percentyla), a dodatkowo zwracano uwagę na obserwowane fizyczne objawy dużego niedożywienia oraz historię zmian odżywiania pacjentek w okresie poprzedzającym hospitalizację.

Dodatkowo, ze względu na młody wiek, grupa pacjentek była relatywnie mało zróżnicowana pod względem długości trwania choroby (1-2 lata), co stanowiło utrudnienie dla różnicowania wpływu czasu trwania choroby na poszczególne zmienne.

Kolejnym ograniczeniem badania są trudności technologiczne w prowadzeniu oznaczeń na enterohormonach: grelinie i obestynie. Trudności te wynikają z metabolizmu obu cząsteczek, w szczególności szybkich procesów degradacyjnych, które w swojej analizie opisał Kosowicz i wsp. (2011) oraz szeregu czynników wpływających na sekrecję białek – m.in. cyklu dobowego, spożytego posiłku, konsumpcji płynów, parametrów składu ciała, innych czynników biochemicznych, takich jak stężenie glukozy czy insuliny. W niniejszym badaniu postarano się maksymalnie zminimalizować wpływ powyższych czynników poprzez pobranie materiału biologicznego według standaryzowanej procedury – rano na czczo w godzinach 7:00-8:00 i zabezpieczanie każdego materiału zgodnie z wytycznymi dotyczącymi temperatury przechowywania.

6. Wnioski

Na podstawie uzyskanych wyników i ich omówieniu w kontekście dotychczasowych doniesień naukowych, możliwe jest odwołanie się do celów niniejszej pracy. Poniżej przedstawiono wnioski płynące z przeprowadzonych badań, które stanowią jednocześnie odpowiedzi na pytania i cele badawcze.

1. W grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia zachodzą zmiany biochemiczne o charakterze hiperlipidemii, obniżonej sekrecji FT3 oraz wysokich stężeń greliny i wyższego stosunku GRE:OBE.
2. W grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia dochodzi do obniżenia nastroju oraz występowania częstych zachowań samobójczych i autoagresywnych.
3. Wybrane zmiany biochemiczne, poza wysokimi stężeniami TCHOL, które są skorelowane ujemnie z BMI, nie są zdeterminowane wartością BMI, redukcją masy ciała skorygowaną o BMI czy długością trwania choroby w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia.
4. Wybrane zmiany psychologiczne nie są zdeterminowane wartością BMI, redukcją masy ciała skorygowaną o BMI czy długością trwania choroby w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia.
5. Między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym przebiegającym ze znacznym niedożywieniem nie dochodzi do wielu interakcji. Wykryte zależności dotyczą stosunku GRE:OBE i frakcji HDL oraz FT3, a także związków OBE z FT4 i hipotetycznie wskazują na wzajemnie modyfikujący wpływ działania obu enterohormonów i przewagę mechanizmów kompensacyjnych nad adaptacyjnymi.

Określone w niniejszej pracy wyniki i wnioski stanowią prawdopodobnie pierwszą próbę jednoczesnej eksploracji wzajemnych interakcji między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie młodych pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie znacznego niedożywienia. Dokładne poznanie opisywanej problematyki wymaga dalszych badań w tym zakresie.

7. Piśmiennictwo

1. Ackard, D.M., Richter, S., Egan, A., Cronemeyer, C. (2014). Poor outcome and death among youth, young adults, and midlife adults with eating disorders: an investigation of risk factors by age AT assessment. *International Journal of Eating Disorders*, 47(7), 825–835.
2. Adams, C.E., Greenway, F.L., Brantley, P.J. (2011). Lifestyle factors and ghrelin: critical review and implications for weight loss maintenance. *Obesity Reviews*, 12(5), e211-e218.
3. Ahima, R. S., Antwi, D. A. (2008). Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 37(4), 811- 823.
4. Ainiyet, J., Rybakowski, J. (1996). Niskie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy jako czynnik ryzyka zachowań samobójczych i agresywnych. *Psychiatria Polska*, 30, 499-510.
5. Alkemade, A., Unmehopa, U.A., Brouwer, J.P., Hoogendijk, W.J., Wiersinga, W.M. i wsp. (2003). Decreased thyrotropin-releasing hormone gene expression in the hypothalamic paraventricular nucleus of patients with major depression. *Molecular Psychiatry*, 8(10), 838–839. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001364>.
6. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
7. American Psychiatric Association. (2006). Treatment of Patients with Eating Disorders. *American Journal of Psychiatry*, 163, 4–54.
8. Aragona, M., Catapano, R., Loriedo, C., Alliani, D. (2011). The "psychosomatic" family system: are families with Eating Disorders more enmeshed and rigid than normal controls? *Dialogues in Philosophy, Mental and Neuro Sciences*, 4(1), 10- 15.
9. Arcelus, J.A., Mitchell, A.J., Wales, J., Nielsen, S. (2011). Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders: a meta-analysis of 36 studies. *Archives of General Psychiatry*, 68(7), 724–731.
10. Asellus, P., Nordstrom, P., Jokinen, J. (2010). Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. *Journal of Affective Disorders*, 125, 388–392.
11. Atescelik, M., Yilmaz, M., Korkmaz, S., Goktekin, M.C., Gurger, M. i wsp. (2017). The relationship between ghrelin and copeptin levels, and anxiety and depression levels in suicide attempts. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(3), 256.

12. Baek, J.H., Kang, E.S., Fava, M., Mischoulon, D., Nierenberg, A.A. i wsp. (2014). Serum lipids, recent suicide attempt and recent suicide status in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 51, 113- 118.
13. Baker, J.H., Schaumberg, K., Munn-Chernoff, M.A. (2017). Genetics of anorexia nervosa. *Current Psychiatry Reports*, 19(11), 84.
14. Bannai, C., Kuzuya, N., Koide, Y., Fujita, T., Itakura, M. i wsp. (1988). Assessment of the relationship between serum thyroid hormone levels and peripheral metabolism in patients with anorexia nervosa. *Endocrinologia Japonica*, 35, 455–462.
15. Bartoli, F. (2017). Association between total serum cholesterol and suicide attempts in subjects with major depressive disorder: exploring the role of clinical and biochemical confounding factors. *Clinical Biochemistry*, 50(6), 274-278.
16. Bauer, M., Baur, H., Berghöfer, A., Ströhle, A., Hellweg, R. i wsp. (2002). Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 68(2-3), 285–294. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00363-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00363-3).
17. Beaumont, N.J., Skinner, V.O., Tan, T.M., Ramesh, B.S., Byrne, D.J. i wsp. (2003). Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *Journal of Biological Chemistry*, 278, 8877–8880.
18. Beck, A.T., Steer, R.A., Carbin, M.G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100.
19. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 53-63.
20. Berent, D., Zboralski, K., Orzechowska, A., Gałeczki, P. (2014). Thyroid hormones association with depression severity and clinical outcome in patients with major depressive disorder. *Molecular Biology Reports*, 41, 2419–2425. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3097-6>.
21. Bodell, L.P., Cheng, Y., Wildes, J.E. (2019). Psychological impairment as a predictor of suicide ideation in individuals with anorexia nervosa. *Suicide and Life- Threatening Behavior*, 49(2), 520-528.
22. Boraska, V., Franklin, C. S., Floyd, J.A., Thornton, L.M., Huckins, L.M. i wsp. (2014). A genome-wide association study of anorexia nervosa. *Molecular Psychiatry*, 19, 1085–1094.

23. Braclik, M., Marcisz, C, Giebel, S., Orzeł, A. (2008). Serum leptin and ghrelin levels in premenopausal women with stable body mass index during treatment of thyroid dysfunction. *Thyroid*, 18, 545–550.
24. Brockmeyer, T., Bents, H., Holtforth, M. G., Pfeiffer, N., Herzog, W. i wsp. (2012). Specific emotion regulation impairments in major depression and anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 550-553.
25. Bryant-Waugh, R. (2019). Feeding and eating disorders in children. *Psychiatric Clinics*, 42(1), 157-167.
26. Bühren, K., Schwarte, R., Fluck, F., Timmesfeld, N., Krei, M. i wsp. (2014). Comorbid psychiatric disorders in female adolescents with first-onset anorexia nervosa. European eating disorders review. *Journal of the Eating Disorders Association*, 22(1), 39.
27. Bulik, C.M., Thornton, L., Pinheiro, A.P., Plotnicov, K., Klump, K.L. (2008). Suicide attempts in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 70(3), 378–383.
28. Calugi, S., El Ghoch, M., Conti, M., Dalle Grave, R. (2014). Depression and treatment outcome in anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 218(1-2), 195-200.
29. Castaneda, T.R., Tong, J., Datta, R., Culler, M., Tschöp, M.H. (2010). Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31, 44–60.
30. Cham, S., Koslik, H.J., Golomb, B.A. (2016). Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: A Case Series. *Drug Safety - Case Reports*, 3, 1. <https://doi.org/10.1007/s40800-015-0024-2>.
31. Claes, L., Klonsky, D.E., Muehlenkamp, J., Kuppens, P., Vandereycken, W. (2010). The affect regulation function of nonsuicidal self-injury in eating disordered patients: Which affect states are regulated? *Comprehensive Psychiatry*, 51, 386–392.
32. Comai, S., Bertazzo, A., Carretti, N., Podfigurna-Stopa, A., Luisi, S. i wsp. (2010). Serum levels of tryptophan, 5-hydroxytryptophan and serotonin in patients affected with different forms of amenorrhea. *International Journal of Tryptophan Research*, 3, 69—75.
33. Comerici, D.G. (1990). Medical complications of anorexia nervosa. *Medical Clinics of North America*, 74(5), 1293-1310.
34. Cucchi, A., Ryan, D., Konstantakopoulos, G., Stroumpa, S., Kaçar. A.S. i wsp. (2016). Lifetime prevalence of non-suicidal self-injury in patients with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 46(7), 1345–1358.

35. Dana, I., Briggs, P.J., Enriori, M.B., Lemus, M.A., Cowley, Z.B. i wsp. (2010). Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/ AgRP. *Neurons, Endocrinology*, 151(10), 4745–4755. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0556>.
36. De Berardis, D., Marini, S., Piersanti, M., Cavuto, M., Perna, G. i wsp. (2012). The relationships between cholesterol and suicide: an update. *ISRN Psychiatry*, 2012, 387901. <https://doi.org/10.5402/2012/387901>.
37. De Smet, B., Thijs, T., Peeters, T.L., Depoortere, I. (2007). Effect of peripheral obestatin on gastric emptying and intestinal contractility in rodents. *Neurogastroenterology & Motility*, 19, 211–217. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00883.x>.
38. De Vriese, C., Hacquebard, M., Gregoire, F., Carpentier, Y., Delporte, C. (2007). Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology*, 148(5), 2355-2362.
39. Delporte, C. (2013). Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica*, 2013.
40. Delzenne, N., Blundell, J., Brouns, F., Cunningham, K., De Graaf, K. i wsp. (2010). Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans. *Obesity Reviews*, 11, 234–250.
41. Depoortere, I., Thijs, T., Moechars, D., De Smet, B., Donck, L. i wsp. (2008). Effect of peripheral obestatin on food intake and gastric emptying in ghrelin – knockout mice. *British Journal of Pharmacology*, 153, 1550-1557.
42. Duncan, L., Yilmaz, Z., Gaspar, H., Walters, R., Goldstein, J. i wsp. (2017). Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 174(9), 850-858.
43. Duval, F., Mokrani, M.C., Lopera, F.G., Diep, T.S., Rabia, H. i wsp. (2010). Thyroid axis activity and suicidal behavior in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 35(7), 1045–1054. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.01.005>.
44. El Gawad, S.S., El-Kenawy, F., Mousa, A.A., Omar, A. (2012). Plasma levels of resistin and ghrelin before and after treatment in patients with hyperthyroidism. *Endocrine Practice*, 18, 376–381.
45. Emami, A., Nazem, R., Hedayati, M. (2014). Is association between thyroid hormones and gut peptides, ghrelin and obestatin, able to suggest new regulatory relation between the HPT axis and gut? *Regulatory Peptides*, 189, 17.
46. Emet, M. Yucel, A., Ozcan, H., Gur, S.T.A., Saritemur, M. i wsp. (2015). Female attempted suicide patients with low HDL levels are at higher risk of suicide re-attempt within the subsequent year: A clinical cohort study. *Psychiatry Research*, 225(1-2), 202-207.

47. Fang, C.Y., Egleston, B.L., Gabriel, K.P., Stevens, V.J., Kwiterovich, P.O. i wsp. (2013). Depressive symptoms and serum lipid levels in young adult women. *Journal of Behavioral Medicine*, 36, 143- 52.
48. Favaro, A., Caregaro, L., Di Pascoli, L. (2004). Total serum cholesterol and suicidality in anorexia nervosa. *Psychosomatic Medicine*, 66, 548–552.
49. Feillet, F., Feillet-Coudray, C., Bard, J.M., Parra, H.J., Favre E. i wsp. (2000). Plasma cholesterol and endogenous cholesterol synthesis during refeeding in anorexia nervosa. *Clinica chimica acta*, 294, 45–56. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(99\)00256-9](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(99)00256-9).
50. Fennig, S., Hadas, A. (2010). Suicidal behavior and depression in adolescents with eating disorders. *Nordic Journal of Psychiatry*, 64(1), 32–39).
51. Fitzsimmons-Craft, E.E., Harney, M.B., Koehler, L.G., Danzi, L.E., Riddell, M.K. i wsp. (2009). Explaining the relation between thin ideal internalization and body dissatisfaction among college women: The roles of social comparison and body surveillance. *Body Image*, 9(1), 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2011.09.002>.
52. Forcano, L., Álvarez, E., Santamaría, J.J., Jimenez-Murcia, S., Granero, R. i wsp. (2011). Suicide attempts in anorexia nervosa subtypes. *Comprehensive Psychiatry*, 52(4), 352-358.
53. Fortesa, K., Ajete, K. (2014). Family Influence on Disordered Eating Behaviour Procedia. *Social and Behavioral Sciences*, 159, 314 – 318.
54. Gaebel, W., Zielasek, J., Reed, G.M. (2017). Zaburzenia psychiczne i behawioralne w ICD-11: koncepcje, metodologie oraz obecny status. *Psychiatria Polska*, 51(2), 169-195.
55. Gelman, A., Carlin, J. (2014). Beyond Power Calculations: Assessing Type S (Sign) and Type M (Magnitude) Errors. *Perspectives on Psychological Science* 9(6): 641–651. DOI: 10.1177/1745691614551642
56. Garg, M.K., Mahalle, N., Hari Kumar, K. (2016). Laboratory evaluation of thyroid function: Dilemmas and pitfalls. *Medical Journal*, 9, 430-436.
57. Gauthier, C., Hassler, C., Mattar, L., Launay, J.M., Callebort, J. i wsp. (2014). Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: Links with plasma tryptophan and serotonin metabolism. *Psychoneuroendocrinology*, 39, 170-178.
58. Germain, N., Galusca, B., Grouselle, D., Frere, D., Billard, S. i wsp. (2010). Ghrelin and obestatin circadian levels differentiate bingeing-purging from restrictive anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 3057-3062.

59. Germain, N., Galusca, B., Grouselle, D., Frere, D., Tolle, V. i wsp. (2009). Ghrelin/obestatin ratio in two populations with low bodyweight: constitutional thinness and anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*, 34(3), 413-419.
60. Giovinazzo, S., Sukkar, S. G., Rosa, G. M., Zappi, A., Bezante, G. P., i wsp.. (2019). Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 24(2), 199-207.
61. Gjedde, S., Vestergaard, E., Gormsen, L.C., Dalkjær Riis, A.L., Rungby, J. i wsp. (2008). Serum ghrelin levels are increased in hypothyroid patients and become normalized by L-thyroxine treatment. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6), 2277–2280.
62. Goebel-Stengel, M., Hofmann, T., Elbelt, U., Teuffel, P., Ahnis, A. i wsp. (2013). The ghrelin activating enzyme ghrelin-O-acyltransferase (GOAT) is present in human plasma and expressed dependent on body mass index. *Peptides*, 43, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.02.011>.
63. Golomb, B.A., Criqui, M.H., White, H.L., Dimsdale, J.E. (2004). The UCSD Statin Study: a randomized controlled trial assessing the impact of statins on selected noncardiac outcomes. *Controlled Clinical Trials*, 25(2), 178-202.
64. Golomb, B.A., Dimsdale, J.E., Koslik, H.J., Evans, M.A., Lu, X. i wsp. (2015). Statin effects on aggression: results from the UCSD Statin Study, a randomized control trial. *PloS One*, 10(7), e012445.
65. Golomb, B.A., Kane, T., Dimsdale, J.E. (2004). Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *International Journal of Medicine*, 97, 229-235.
66. Granata, R., Settanni, F., Gallo, D., Trovato, L., Biancone, L. i wsp. (2008). Obestatin promotes survival of pancreatic beta-cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of beta-cell mass and function. *Diabetes*, 57(4), 967 – 979.
67. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (EAS) do spraw leczenia zaburzeń lipidowych. (2016). Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska*, 11(74).
68. Grzelak, T., Dutkiewicz, A., Paszynska, E., Dmitrzak-Weglarz, M., Slopian, A. i wsp. (2017). Neurobiochemical and psychological factors influencing the eating behaviors and attitudes in anorexia nervosa. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 73(2), 297-305.

69. Guillaume, S., Jaussent, I., Olie, E., Genty, C., Bringer, J. i wsp. (2011). Characteristics of suicide attempts in anorexia and bulimia nervosa: a case-control study. *PLoS One*, 6(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023578>.
70. Gurgul, E., Ruchała, M., Kosowicz, Z., Zamysłowska, H., Wrotkowska, E. i wsp. (2012). Ghrelin and obestatin in thyroid dysfunction. *Endokrynologia Polska*, 63(6), 456-462.
71. Halvorsen, I., Andersen, A., Heyerdahl, S. (2004). Good outcome of adolescent onset anorexia nervosa after systematic treatment. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13, 295–306. <https://doi.org/10.1007/s00787-004-0408-9>.
72. Hamilton, M.A. (1960). Rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56–62.
73. Hansson, C., Haage, D., Taube, M., Egecioglu, E., Salomé, N. i wsp. (2011). Central administration of ghrelin alters emotional responses in rats: behavioural, electrophysiological and molecular evidence. *Neuroscience*, 180, 201–211. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.002>.
74. Hasan, T.F., Hasan, H. (2011). Anorexia nervosa: a unified neurological perspective. *International Journal of Medical Sciences*, 8, 679–703.
75. Herpertz- Dahlmann, B., Dempfle, A., Egberts, K. M., Kappel, V., Konrad, K., i wsp. (2018). Outcome of childhood anorexia nervosa—The results of a five- to ten- year follow- up study. *International Journal of Eating Disorders*, 51(4), 295-304.
76. Hiroi, Y., Kim, H.H., Ying, H., Furuya, F., Huang, Z. i wsp. (2006). Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(38), 14104–14109. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601600103>.
77. Hughes, E. (2012). Comorbid depression and anxiety in childhood and adolescent anorexia nervosa: Prevalence and implications for outcome. *Clinical Psychologist*, 16(1), 15-24.
78. Ittermann, T., Völzke, H., Baumeister, S.E., Appel, K., Grabe, H.J. (2015). Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 50, 1417–1425.
79. Izydorczyk, B., Gut, A. (2018). Samoocena i wpływ socjokulturowy na wizerunek ciała a gotowość do zachowań anorektycznych. *Psychological Journal*, 24(1), 213-226.
80. Jagielska, G., Kacperska, I. (2017). Przebieg choroby, współchorobowość i czynniki rokownicze w jadłowstręcie psychicznym. *Psychiatria Polska*, 51(2), 2015-218.

81. Janas-Kozik, M., Krupka-Matuszczyk, I., Jakubczyk, A., Hyrnik, J., Albert, J. (2006). Rozumienie zachowań autodestrukcyjnych młodzieży. Analiza porównawcza na przykładzie dwóch pacjentek–z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego i z depresyjnymi zaburzeniami zachowania. *Psychiatria i Psychologia Kliniczna*, 3(6), 139-146.
82. Janas-Kozik, M., Krupka-Matuszczyk, I., Malinowska-Kolodziej, I., Lewin-Kowalik, J. (2007). Total ghrelin plasma level in patients with the restrictive type of anorexia nervosa. *Regulatory Peptides*, 140(1-2), 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2006.11.005>.
83. Jaszczyńska-Nowinka, K., Markowska, A. (2010). Rola ghreliny i obestatyny w procesach metabolicznych i nowotworowych u ludzi. *Current Gynecologic Oncology*, 2(8), 132-139.
84. Jáuregui-Garrido, B., Bolaños-Ríos, P., Santiago-Fernández, M.J., Jáuregui-Lobera, I. (2012). Lipid profile and cardiovascular risk in anorexia nervosa; the effect of nutritional treatment. *Nutricion Hospitalaria*, 27(3), 908-913.
85. Jokinen, J., Nordstrom, A.L., Nordstrom, P. (2010). Cholesterol, CSF 5-HIAA, violence and intent in suicidal men. *Psychiatry Research*, 178, 217–219.
86. Kahn, M., Brunstein-Klomek, A., Hadas, A., Snir, A., Fennig, S. (2020). Early changes in depression predict outcomes of inpatient adolescent anorexia nervosa. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 25, 777–785. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00686-9>.
87. Kamali, M., Oquendo, M.A., Mann, J.J. (2001). Understanding the neurobiology of suicidal behavior. *Depression and Anxiety*, 14, 164–176.
88. Karountzos, V., Tsimaris, P., Creatsas, G., Deligeoroglou, E. (2019). The impact of total body fat mass, and of its distribution in the trunk, on thyroid hormone levels after complete weight restoration, with or without recovery of menses, in adolescents with anorexia nervosa. *Why Male Modern Contraception?*, 50-55.
89. Kask, J., Ekselius, L., Brandt, L., Kollia, N., Ekbom, A. i wsp. (2016). Mortality in women with anorexia nervosa: the role of comorbid psychiatric disorders. *Psychosomatic medicine*, 78(8), 910.
90. Kaye, W.H., Wierenga, C.E., Bailer, U.F., Simmons, A.N., Bischoff-Grethe, A. (2013). Nothing tastes as good as skinny feels: the neuro-biology of anorexia nervosa. *Trends in Neurosciences*, 36(2), 1–22.

91. Keski-Rahkonen, A., Mustelin, L. (2016). Epidemiology of eating disorders in Europe: prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(6), 340–345.
92. Keys, A., Brozek, J., Henschel, A., Mickelsen, O., Taylor, H.L. (1950). *The Biology of Human Starvation (2 volumes)*. University of Minnesota Press, Minneapolis.
93. Klinefelter, H. (1965). Hypercholesterolemia in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 25, 1520–1521.
94. Kluge, M., Schüssler, P., Dresler, M., Schmidt, D., Yassouridis, A. i wsp. (2011). Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 45(3), 421–426. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.09.002>.
95. Klump, K.L., Bulik, C.M., Kaye, W.H., Treasure, J., Tyson, E. (2009). Academy for eating disorders position paper: eating disorders are serious mental illnesses. *International Journal of Eating Disorders*, 42(2), 97–103.
96. Korek, E., Krauss, H., Piatek, J., Chęcinska, Z. (2013). Regulacja hormonalna łaknienia. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, 19(2), 211–217.
97. Kosowicz, J., Baumann-Antczak, A., Ruchała, M., Gryczyńska, M., Gurgul, E. i wsp. (2010). Thyroid hormones affect plasma ghrelin and obestatin levels. *Hormone and Metabolic Research*, 43, 121–125.
98. Kosowicz, J., Baumann-Antczak, A., Zmysłowska, H., Sowiński, J. (2011). Technological difficulties in ghrelin and obestatin assays. *Endokrynologia Polska*, 62, 336–339.
99. Koutek, J., Kocourkova, J., Dudova, I. (2016). Suicidal behavior and self-harm in girls with eating disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 787–793. <https://doi.org/10.2147/NDT.S103015>.
100. Kurt, E., Güler, Ö., Ozbulut, O., Altınbaş, K., Işingör, M. i wsp. (2008). Evaluation of serum ghrelin and leptin levels in suicide attempters. *Journal of Psychophysiology*, 22(2), 76–80.
101. Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K.R., de Jonge, P., Beekman, A.T. i wsp. (2013). Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 692–699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>.
102. Lao, K.M., Lim, W.S., Ng, D.L., Tengku-Muhammad, T.S., Choo, Q.C. i wsp. (2012). Molecular regulation of ghrelin expression by pro-inflammatory cytokines TNF-

- α and IL-6 in rat pancreatic AR42J cell line. *Journal of Biology and Life Science*, 4(1), 32–40. <https://doi.org/10.5296/jbls.v4i1.2306>.
103. Lee, B.H., Kim, Y.K. (2011). Potential peripheral biological predictors of suicidal behavior in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 842–847.
 104. Lehto, S.M., Niskanen, L., Tolmunen, T., Hintikka, J., Viinamäki, H. i wsp. (2010). Low serum HDL-cholesterol levels are associated with long symptom duration in patients with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64(3), 279–283. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02079.x>.
 105. Lucka, A., Wysokiński, A. (2019). Association between adiposity and fasting serum levels of appetite-regulating peptides: Leptin, neuropeptide Y, desacyl ghrelin, peptide YY (1-36), obestatin, cocaine and amphetamine-regulated transcript, and agouti-related protein in nonobese participants. *Chinese Journal of Physiology*, 62(5), 217.
 106. Lulé, D., Schulze, U.M., Bauer, K., Schöll, F., Müller, S. i wsp. (2014). Anorexia nervosa and its relation to depression, anxiety, alexithymia and emotional processing deficits. *Eating and Weight Disorders- Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 19(2), 209-216.
 107. Lutter, M., Sakata, I., Osborne-Lawrence, S., Rovinsky, S.A., Anderson, J.G. i wsp. (2008). The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience*, 11(7), 752–753. <https://doi.org/10.1038/nn.2139>.
 108. Majkutewicz, P., Tyszko, P., & Okręglińska, K. (2014). Leczenie żywieniowe depresji. *Family Medicine & Primary Care Review*, 1, 48-50.
 109. Martaskova, D., Slachtova, L., Kemlink, D., Zahorakova, D., Papezova, H. (2009). Polymorphisms in serotonin-related genes in anorexia nervosa. The first study in Czech population and metaanalyses with previously performed studies. *Folia Biologica (Praha)*, 55, 192–197.
 110. Marzullo, P., Salvadori, A., Brunani, A., Verti, B., Walker, G.E. i wsp. (2008). Acylated ghrelin decreases during acute exercise in the lean and obese state. *Clinical Endocrinology*, 69, 970–997.
 111. Mattar, L., Thiébaud, M.R., Huas, C., Cebula, C., Godart, N. (2012). Depression, anxiety and obsessive–compulsive symptoms in relation to nutritional status and outcome in severe anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 513-517.

112. Mayes, T.L., Bernstein, I.H., Haley, C.L., Kennard, B.D., Emslie, G.J. (2010). Psychometric Properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(6), 513–516.
113. Mazur, A., Matusik, P. (2010). Mechanizmy regulujące równowagę energetyczną organizmu. *Endokrynologia Pediatryczna*, 1(30), 79–85.
114. Mehler, P.S., Brown, C. (2015). Anorexia nervosa—medical complications. *Journal of Eating Disorders*, 3(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40337-015-0040-8>.
115. Mehler, P.S., Lezotte, D., Eckel, R. (1998). Lipid levels in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 24, 217–221.
116. Méquignon, M., Langlet, F., Zgheib, S., Dickson, S., Dehouck, B. i wsp. (2013). Ghrelin: central and peripheral implications in anorexia nervosa. *Frontiers in Endocrinology*, 4, 15.
117. Micali, N., Hebebrand, J. (2015). Anorexia nervosa through the looking glass of the draft ICD-11 diagnostic criteria: a disorder in transition. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24, 1149–1152.
118. Misra, M., Klibanski, A. (2014). Endocrine consequences of anorexia nervosa. *The lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(7), 581–592. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70180-3).
119. Misra, M., Miller, K.K., Kuo, K., Griffin, K., Stewart, V. i wsp. (2005). Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, 289(2), E347–E356. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00615.2004>.
120. Misra, M., Tsai, P., Anderson, E. J., Hubbard, J. L., Gallagher, K. i wsp. (2006). Nutrient intake in community-dwelling adolescent girls with anorexia nervosa and in healthy adolescents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(4), 698–706.
121. Mordasini, R., Klose, G., Greten, H. (1978). Secondary type 2 hyperlipoproteinemia in patients with anorexia nervosa. *Metabolism*, 27, 71–79.
122. Morris, R., Prasad, A., Asaro, J., Guzman, M., Sanders, L. i wsp. (2017). Markers of cardiovascular dysfunction in adolescents with anorexia nervosa. *Global Pediatric Health*, 4, 2333794X17727423.
123. Myśliwiec, M., Walczak, M., Małecka-Tendera, E., Dobrzańska, A., Cybulska, B. i wsp. (2013). Stanowisko dotyczące postępowania w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Pediatrica Polska*, 88(6), 567–574.

124. Nakai, Y., Noma, S., Fukusima, M., Taniguchi, A., Teramukai, S. (2016). Serum lipid levels in patients with eating disorders. *Internal Medicine*, 55(14), 1853-1857.
125. National Cholesterol Education Program. (1992). Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 89, 525-584.
126. Neaton, J. D., Blackburn, H., Jacobs, D., Kuller, L., Lee, i wsp. (1992). Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Archives of Internal Medicine*, 152(7), 1490-1500.
127. Nestel, P.J. (1973). Cholesterol metabolism in anorexia nervosa and hypercholesterolemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 38, 325–328. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-2-325>.
128. Ogiso, K., Asakawa, A., Amitani, H., Inui, A. (2011). Ghrelin and anorexia nervosa: a psychosomatic perspective. *Nutrition*, 27(10), 988-993.
129. Ohwada, R., Hotta, M., Oikawa, S., Takano, K. (2006). Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 39(7), 598-601. <https://doi.org/10.1002/eat.20298>.
130. Olie E., Picot, M.Ch., Guillaume, S., Abbar, M., Courtet, P. (2011). Measurement of total serum cholesterol in the evaluation of suicidal risk. *Journal of Affective Disorders*, 133(1-2), 234-238.
131. Oświęcimska, J., Suwała, A., Świętochowska, E., Ostrowska, Z., Gorczyca, P. i wsp. (2015). Serum omentin levels in adolescent girls with anorexia nervosa and obesity. *Physiological Research*, 64(5), 701-709. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932841>.
132. Otto, B., Tschop, M., Frühauf, E., Heldwein, W., Fichter, M., Otto, C., et al. (2005). Postprandial ghrelin release in anorectic patients before and after weight gain. *Psychoneuroendocrinology* 30, 577–581.
133. Ozsoy, S., Besirli, A., Abdulrezzak, U., Basturk, M. (2014). Serum ghrelin and leptin levels in patients with depression and the effects of treatment. *Psychiatry Investigation*, 11(2), 167–172. <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.2.167>.
134. Papadopoulou, A., Markianos, M., Christodoulou, Ch., Lykouras, L. (2013). Plasma total cholesterol in psychiatric patients after a suicide attempt and in follow-up. *Journal of Affective Disorders*, 148(2-3), 440-443.
135. Park, Y.M., Lee, B.H., Lee, S.H. (2014). The association between serum lipid levels, suicide ideation, and central serotonergic activity in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 159, 62-65.

136. Parry-Jones, W., Parry-Jones, B. (1994). Implications of Historical Evidence for the Classification of Eating Disorders. *British Journal of Psychiatry*, 165, 287-92.
137. Patra, B.N., Khandelwal, S.K., Chadda, R.K., Ramakrishnan, L. (2014). A controlled study of serum lipid profiles in Indian patients with depressive episode. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 36, 129- 33.
138. Pearce, J. M. S. (2004). Richard Morton: origins of anorexia nervosa. *European Neurology*, 52(4), 191-192.
139. Perboni, S., Inui, A. (2010). Appetite and gastrointestinal motility: Role of ghrelin-family peptides. *Clinical Nutrition*, 29, 227–234.
140. Pereira, H. (2017). The importance of cholesterol in psychopathology: a review of recent contributions. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 39(2), 109-113.
141. Permoda-Osip, A., Kisielewski, J., Dorszewska, J., Rybakowski, J. (2014). Homocysteina a funkcje poznawcze w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria Polska*, 48(6), 1117-1126.
142. Plana, T., Gracia, R., Méndez, I., Pintor, L., Lazaro, L. i wsp. (2010). Total serum cholesterol levels and suicide attempts in child and adolescent psychiatric inpatients. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19, 615- 619.
143. Polińska, B., Matowicka-Karna, J., Kemon, H. (2011). Rola greliny w organizmie. The role of ghrelin in the organism. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online)*, 65, 1-7.
144. Pompili, M., Gibiino, S., Innamorati, M., Serafini, G., Del Casale, A. i wsp. (2012). Prolactin and thyroid hormone levels are associated with suicide attempts in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, 200(2-3), 389–394. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.05.010>.
145. Popa, T.A., Ladea, M. (2012). Nutrition and depression at the forefront of progress. *Journal of Medicine and Life*, 5(4), 414–419.
146. Przewoźnik, D. (2013). Wybrane zagadnienia dotyczące neurobiologii jadłowstrętu psychicznego. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, 8(3), 118–122.
147. Purnell, J.Q., Weigle, D.S., Breen, P., Cummings, D.E. (2003). Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(12), 5747-5752.

148. Pużyński, S. (1993). Skale i inwentarze psychopatologiczne. W: S. Pużyński, M. Beręsewicz (red.), *Zasady rozpoznawania i leczenia zaburzeń psychicznych* (s. 125-243). Warszawa: IPiN.
149. Raatz, S. K., Jahns, L., Johnson, L.K., Crosby, R., Mitchell, J.E. i wsp. (2015). Nutritional adequacy of dietary intake in women with anorexia nervosa. *Nutrients*, 7(5), 3652-3665.
150. Radziwiłłowicz, W., Reszka, N. (2008). Zachowania autodestruktywne u dziewcząt z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego. *Psychiatria*, 5(4), 144-155.
151. Rak, A., Gregoraszczuk, E. (2009). Ghrelin levels in prepubertal pig ovarian follicles. *Acta Veterinaria Hungarica*, 57, 109–113. <https://doi.org/10.1556/avet.57.2009.1.11>.
152. Ralevski, E., Shanabrough, M., Newcomb, J., Gandelman, E. Hayden, R. i wsp. (2018). Ghrelin is Related to Personality Differences in Reward Sensitivity and Impulsivity. *Alcohol and Alcoholism*, 53(1), 52–56, <https://doi.org/10.1093/alcalc/agx082>.
153. Ren, A.J, Guo, Z.F., Wang, Y.K, Lin L., Zheng, X. i wsp. (2009). Obestatin, obesity and diabetes. *Peptides*, 30, 439-444.
154. Reynolds, W.M. (2010). Reynolds adolescent depression scale. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*, 1-1.
155. Reynolds, W.M., Kobak, K.A. (1995). Reliability and validity of the Hamilton Depression Inventory: A paper-and-pencil version of the Hamilton Depression Rating Scale Clinical Interview. *Psychological Assessment*, 7(4), 472.
156. Rouach, V., Bloch, M., Rosenberg, N., Gilad, S., Limor, R. i wsp. (2007). The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not predict the post-stress urge to eat. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 693–702.
157. Ruchała, M., Rafińska, L., Kosowicz, J., Gurgul, E., Sawiński, P. i wsp. (2012). The analysis of exogenous ghrelin plasma activity and tissue distribution. *Neuro Endocrinology Letters*, 33(2), 191–195.
158. Sachs, K.V., Harnke, B., Mehler, P.S., Krantz, M.J. (2016). Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *International Journal of Eating Disorders*, 49(3), 238-248.
159. Salbach-Andrae, H., Lenz, K., Simmendinger, N., Klinkowski, N., Lehmkuhl, U. i wsp. (2008). Psychiatric comorbidities among female adolescents with anorexia nervosa. *Child Psychiatry and Human Development*, 39(3), 261-272.

160. Saltevo, J., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P., Jula, A., Keinänen-Kiukaanniemi, S. i wsp. (2015). The relationship between thyroid function and depressive symptoms—the FIN-D2D population-based study. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 8, 29-33. <https://doi.org/10.4137/CMED.S24111>.
161. Samson, W.K., White, M.M., Price, C., Ferguson, A.V. (2007). Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *American journal of physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), R637–R643. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00395.2006>.
162. Schmid, D.A., Held, K., Ising, M., Uhr, M., Weikel, J.C. i wsp. (2005). Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology*, 30(6), 1187–1192. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300670>.
163. Schorr, M., Miller, K.K. (2017). The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nature reviews. Endocrinology*, 13, 174-186.
164. Schwartz, J.A., Rowland, M.W., Beaver, K.M. (2014). A genetically informed test of cholesterol levels and self- control, depressive symptoms, antisocial behavior, and neuroticism. *Journal of Affective Disorders*, 164, 139- 47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.015>.
165. Sedlackova, D., Kopeckova, J., Papezova, H., Hainer, V., Kvasnickova, H. i wsp. (2012). Comparison of a high-carbohydrate and high-protein breakfast effect on plasma ghrelin, obestatin, NPY and PYY levels in women with anorexia and bulimia nervosa. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 52. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-52>.
166. Shen, C., Yu, T., Tang, Z.H., Wu, K. M. (2013). Changes in ghrelin and obestatin levels before and after a meal in children with simple obesity and anorexia. *Hormone Research in Paediatrics*, 79(6), 341-346.
167. Skibicka, K.P., Hansson, C., Egecioglu, E., Dickson, S.L. (2012). Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addiction Biology*, 17, 95–107.
168. Slade, P. (1982). Towards a functional analysis of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *British Journal of Clinical Psychology*, 21, 167–179.
169. Smink, F.R., van Hoeken, D., Hoek, H.W. (2012). Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current Psychiatry Reports*, 14(4), 406–414. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0282-y>.

170. Soares, J.B., Leite-Moreira, A.F. (2008). Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: three pieces of the same puzzle. *Peptides*, 29(7), 1255-1270.
171. Solmi, M., Veronese, N., Favaro, A., Santonastaso, P., Manzato, E. i wsp. (2015). Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 237–252.
172. Stasi, C., Milani, S. (2016). Functions of ghrelin in brain, gut and liver. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 15(8), 956-963.
173. Stefańska, E., Wendołowicz, A., Kowzan, U., Konarzewska, B., Szulc, A. i wsp. (2014). Czy zwyczajowy sposób żywienia pacjentów z depresją wymaga suplementacji witaminami i składnikami mineralnymi? *Psychiatria Polska*, 48(1), 75-88.
174. Steinhausen, H.Ch. (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1284–1293.
175. Strik, J. J., Lousberg, R., Crijns, H. J., Maes, M., Honig, A. (2002). Relation of levels of serum lipoproteins to depression after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 90(12), 1368-1370.
176. Suzuki, K., Simpson, K.A., Minnion, J.S., Shillito, J.C., Bloom, S.R. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine Journal*, 57, 359–372.
177. Svirko, E., Hawton, K. (2007). Self-injurious behavior and eating disorders: The extent and nature of the association. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 37(4), 409-421.
178. Swenne, I., Rosling, A. (2010). Do thyroid hormones mediate the effects of starvation on mood in adolescent girls with eating disorders?. *Psychoneuroendocrinology*, 35(10), 1517-1524.
179. Szakacs, J. (2017). *Study of the effects of the ghrelin-associated peptide obestatin on stress-related behaviors*. [Unpublished doctoral dissertation]. University of Szeged.
180. Szakács, J., Csabafi, K., Lipták, N., Szabó, G. (2015). The effect of obestatin on anxiety-like behaviour in mice. *Behavioural Brain Research*, 293, 41-45.
181. Szentpéteri, A., Lőrincz, H., Somodi, S., Varga, V.E., Paragh G. i wsp. (2018). Serum obestatin level strongly correlates with lipoprotein subfractions in non-diabetic obese patients. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 39-39.
182. Tarım, Ö. (2011). Thyroid hormones and growth in health and disease. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 3(2), 51-55.
<https://dx.doi.org/10.4274%2Fjcrpe.v3i2.11>.

183. Teofilo, M., Farias, D., Pinto, T., Vilela, A., Vaz, J. i wsp. (2014). HDL- cholesterol concentrations are inversely associated with Edinburgh Postnatal Depression Scale scores during pregnancy: Results from a Brazilian cohort study. *Journal of Psychiatric Research*, 58, 181- 188.
184. Terashi, M., Asakawa, A., Harada, T., Ushikai, M., Coquerel, Q. i wsp. (2011). Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa. *Nutrition*, 27(4), 407-413.
185. Thornton, L.M., Welch, E., Munn-Chernoff, M.A., Lichtenstein, P., Bulik, C.M. (2016). Anorexia Nervosa, Major Depression, and Suicide Attempts: Shared Genetic Factors. *Suicide and Life- Threatening Behavior*, 46(5), 525–534.
186. Troisi, A., Di Lorenzo, G., Lega, I., Tesauro, M., Bertoli, A. i wsp. (2005). Plasma Ghrelin in Anorexia, Bulimia, and Binge-Eating Disorder: Relations with Eating Patterns and Circulating Concentrations of Cortisol and Thyroid Hormones. *Neuroendocrinology*, 81, 259-266.
187. Tu, T.H., Nam-Goong, I.S., Lee, J., Yang, S., Kim, J.G. (2017). Visfatin triggers anorexia and body weight loss through regulating the inflammatory response in the hypothalamic microglia. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/1958947>.
188. van de Ven, A.C., Muntjewerff, J.W., Netea-Maier, R.T., de Vegt, F., Ross, H.A. i wsp. (2012). Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 377–384. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01870.x>.
189. van Noort, B.M., Lohmar, S.K., Pfeiffer, E., Lehmkuhl, U., Winter, S.M. i wsp. (2018). Clinical characteristics of early onset anorexia nervosa. *European Eating Disorders Review*, 26(5), 519-525.
190. Vartanian, L.R., Dey, S. (2013). Self-concept clarity, thin-ideal internalization, and appearance-related social comparison as predictors of body dissatisfaction. *Body Image*, 10, 495-500. <https://doi.org/10.1016/j.bodyim.2013.05.004>.
191. Verschueren, S., Berends, T., Kool- Goudzwaard, N., van Huigenbosch, E., Gamel, C. i wsp. (2015). Patients with anorexia nervosa who self- injure: A phenomenological study. *Perspectives in Psychiatric Care*, 51(1), 63-70.
192. Vos, T., Allen, Ch., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., i wsp. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053): 1545–1602.

193. Watson, H.J., Yilmaz, Z., Thornton, L.M., Hubel Ch., Coleman J.R.I. i wsp. (2019). Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabolic-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nature Genetics* 51: 1207–1214. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0439-2>
194. Wentz, E., Nilsson, E., Gillberg, C., Gillberg, I.C., Råstam, M. (2001). Ten-year follow-up of adolescent-onset anorexia nervosa: psychiatric disorders and overall functioning scales. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(5), 613–622.
195. Wiglusz, M. S., Landowski, J., Michalak, L., Cubala, W. J. (2016). Validation of the Polish Version of the Hamilton Rating Scale for Depression in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 62, 81-84.
196. Williams, G.R. (2008). Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *Journal of Neuroendocrinology*, 20(6), 784–794. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2008.01733.x>.
197. Winston, A.P. (2012). The clinical biochemistry of anorexia nervosa. *Annals of Clinical Biochemistry*, 49, 32–143. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011185>.
198. Witkowska, B. (2013). Percepcja postaw rodzicielskich a poziom samooceny dziewcząt z anoreksją psychiczną. *Psychiatria Polska*, XLVII(3), 397-409.
199. Wittekind, D.A., Kluge, M. (2015). Ghrelin in psychiatric disorders - A review. *Psychoneuroendocrinology*, 52, 176-94.
200. World Health Organization. (2016). *International statistical classification of diseases and related health problems (10th ed.)*. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
201. World Health Organization. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.)*. <https://icd.who.int/en>
202. Zak, A., Vecka, M., Tvrzicka, E., Hruby, M., Novak, F. i wsp. (2005). Composition of plasma fatty acids and non-cholesterol sterols in anorexia nervosa. *Physiological Research*, 54, 443-451.
203. Zamrazilová, H., Hainer, V., Sedláčková, D., Papezová, H., Kunesová, M. i wsp. (2008). Plasma obestatin levels in normal weight, obese and anorectic women. *Physiological Research*, 57(1), 49–55.
204. Zawadzki, B., Popiel, A., Pragłowska, E. (2009). Charakterystyka psychometryczna polskiej adaptacji Kwestionariusza Depresji BDI-II Aarona T. Becka. *Psychologia-Etiologia-Genetyka*, 19, 71-95.

205. Zelkowitz, R.L., Cole, D.A. (2019). Self- criticism as a transdiagnostic process in nonsuicidal self- injury and disordered eating: systematic review and meta- analysis. *Suicide and Life- Threatening Behavior*, 49(1), 310-327.
206. Zhang, J.V., Li, L., Huang, Q., Ren, P.G. (2013). Obestatin receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 114, 89-107.
207. Zhang, Y., Smith, E.M., Baye, T.M., Eckert, J.V., Abraham, L.J. i wsp. (2010). Serotonin (5-HT) receptor 5A sequence variants affect human plasma triglyceride levels. *Physiological Genomics*, 42, 168–76.
208. Zhao, T.J., Liang, G., Li, R.L., Xie, X., Sleeman, M.W. i wsp. (2010). Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 7467–7472. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002271107>.
209. Zoppi, G., Luciano, A. (1996). Hypercholesterolemia in children and adolescents with pathological thinness and its dietetic treatment. *Acta Paediatrica*, 85, 763–764.
210. Żechowski, C. (2004). Historia badań nad jadłowstrętem psychicznym. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 13(3), 247-253.

Streszczenie

Jadłowstręt psychiczny (AN) jest zaburzeniem odżywiania najczęściej rozpoczynającym się w okresie adolescencji, a na przestrzeni ostatnich lat zauważalne jest stopniowe obniżenie wieku zachorowania i konieczność hospitalizacji coraz młodszych pacjentów. Objawy obejmują: ograniczanie spożycia posiłków, obecność lęku przed przytyciem oraz zaburzeń postrzegania obrazu ciała. Podczas choroby może rozwinąć się poważne niedożywienie, które determinuje szereg zaburzeń ogólnoustrojowych, a także pogorszenie się stanu psychicznego pacjentów. Za poziom skrajnie ciężkiego niedożywienia przyjmuje się wartości BMI ≤ 15 kg/m² u osób dorosłych, a w populacji dziecięco-młodzieżowej wskaźnik ten należy skorygować, analizując pomiar przy użyciu siatek centylowych.

W stanie znacznego niedożywienia u pacjentów z AN dochodzi do zmian o charakterze hiperlipidemii, indukowanej nieprawidłowościami metabolizmu cholesterolu, wynikającymi z głodzenia. Obserwuje się również specyficzne zmiany w funkcjonowaniu endokrynnym tarczycy, bez objawów chorobowych w samym narządzie. Ponadto, zauważa się odmienne wydzielanie enterohormonów, związanych z regulacją łaknienia i metabolizmu. W niniejszej pracy uwagę poświęcono głównie grelinie (GRE) i obestatinie (OBE) – dwóm białkom pochodzącym z tego samego prekursora. Peptydy te pomimo odmiennych kierunków działania w regulacji łaknienia (oreksygeniczna GRE vs anoreksygeniczna OBE), wzajemnie na siebie oddziałują i w grupie chorych na AN obserwuje się wysokie stężenia GRE i OBE. W zakresie zmian psychologicznych w stanie znacznego niedożywienia w AN często dochodzi do obniżenia nastroju oraz występowania zachowań samobójczych (ZS) i/lub autoagresywnych (ZA). W przebiegu działań terapeutycznych, w tym poprawie stanu odżywienia, powikłania biochemiczne i psychologiczne się niwelują.

Dane literaturowe dowodzą, iż pomiędzy każdym wyżej wymienionym rodzajem zmian: gospodarką lipidową, endokrynną tarczycy, działaniem GRE i OBE oraz depresyjnością czy pojawieniem się ZS i/lub ZA dochodzi do wzajemnych interakcji. Uważa się, iż do mechanizmów prowadzących do hiperlipidemii należy zaliczyć m.in. obniżenie tempa przemian metabolicznych, warunkowanych przez hormony związane z osią HPT. Z kolei zwiększona sekrecja GRE i OBE determinuje większe potrzeby transportu w cząsteczkach lipoprotein i obniżają aktywność lipazy wątrobowej –

wpływając na podtrzymywanie hiperlipidemii. Wysokie stężenia GRE działają stymulująco na metabolizm, a poprzez wzajemne regulacje na drodze jelito - oś HPT zarówno działanie GRE, jak i OBE, może w odpowiedzi warunkować zmiany o charakterze niedoczynności tarczycy. Niska aktywność endokrynną gruczołu tarczowego jest powiązana z obniżeniem nastroju i możliwością wystąpienia ZS i/lub ZA. Badania wskazują na depresyjne działanie OBE, z kolei GRE w licznych badaniach została powiązana z depresją i ZS poprzez oddziaływanie na oś HPA. Związki między profilem lipidowym a depresyjnością czy ZS zostały zauważone podczas obserwacji pacjentów leczących zaburzenia lipidowe, co pozwoliło na wyciągnięcie wniosków, iż niższe stężenia składowych lipidogramu wpływają na zwiększenie depresyjności i ryzyka ZS. Zjawisko to tłumaczone jest m.in. zmianami w lepkości błony neuronalnej oraz odmiennym metabolizmem serotoniny przy niższych stężeniach danych lipoprotein.

Celem niniejszej pracy było scharakteryzowanie zmian w zakresie profilu lipidowego, gospodarki endokrynną tarczycy, GRE i OBE oraz depresyjności, ZS i ZA w grupie pacjentek z AN w stanie znacznego niedożywienia oraz porównanie tych parametrów z grupą dziewcząt zdrowych. Kolejnym celem było określenie czy BMI, redukcja BMI podczas choroby i czas trwania zaburzenia mogą być potencjalnymi determinantami zaawansowania badanych powikłań. Ostatnim celem było zbadanie wzajemnych korelacji między poszczególnymi powikłaniami biochemicznymi i psychologicznymi w AN przebiegającym ze znacznym niedożywieniem.

W badaniu uczestniczyło 30 pacjentek z AN z BMI ≤ 15 kg/m² oraz 30 dobranych wiekiem i wzrostem dziewcząt zdrowych psychicznie i somatycznie (GK). W przebiegu badania wykonano pomiary antropometryczne, na podstawie których określono BMI; zebrano wywiad dotyczący m.in. ZS i/lub ZA; przeprowadzono testy psychologiczne – pomiar depresji skalą BDI (oraz w grupie pacjentek z AN również porównawczo skalą HDRS); pobrano próbki krwi do oznaczeń stężeń TCHOL, LDL, HDL, TG, TSH, FT3, FT4, a poziomy GRE i OBE określono metodą ELISA. Uzyskane dane przeanalizowano statystycznie, dokonując porównań międzygrupowych i analiz korelacji.

Wyniki badania wykazały istotnie wyższe stężenia TCHOL, LDL, TG w grupie AN w porównaniu do rekomendowanych norm oraz w porównaniu z GK. Ponadto, osoby chore miały istotnie wyższe TSH w odniesieniu do GK, natomiast wyniki te mieściły się w zakresie zalecanych norm. Poniżej rekomendacji wykryto stężenie FT3 w grupie AN, było ono istotnie niższe niż w GK. Pacjentki osiągnęły średnie stężenie GRE na poziomie

1293,533 pg/ml, OBE - 1072,056 pg/ml i stosunek GRE:OBE równy 1,313 pg/ml. Stężenia GRE i GRE:OBE był istotnie wyższe niż w GK. Wśród zmian psychologicznych grupa AN wyróżniała się większym poziomem depresji na poziomie umiarkowanej/ciężkiej depresji, 20,69% grupy AN wykazuje ZA, a 41,38% - ZS.

Wśród potencjalnych determinant powikłań biochemicznych i psychologicznych nie ujawniono istotnych zależności między redukcją BMI czy czasem trwania choroby. Wartość BMI korelowała ujemnie jedynie z poziomem TCHOL w grupie AN.

Wśród korelacji między badanymi powikłaniami wykryto istotne dodatnie korelacje między GRE:OBE a HDL oraz GRE:OBE a FT3 oraz ujemne zależności między OBE a FT4. Pozostałe zależności nie były istotne statystycznie w grupie AN.

Uzyskane wyniki wskazują na obecność zaawansowanych powikłań biochemicznych i psychologicznych w grupie pacjentów z AN w stanie znacznego niedożywienia. Zmiany te mogą mieć charakter kompensacyjny (np. oreksygeniczne działanie GRE) lub adaptacyjny do głodzenia (np. obniżające podstawową przemianę materii zmiany poziomów FT3 i FT4). Dodatnie korelacje między GRE:OBE a HDL i FT3 sugerują wzajemnie modyfikujący wpływ działania obu enterohormonów i większe interakcje między powikłaniami u pacjentów, u których przeważa sekrecja GRE nad OBE. Taki stan wskazuje na przewagę mechanizmów kompensacyjnych nad mechanizmami adaptacyjnymi dla przedłużającego się głodzenia (utrzymującymi chorobę). Uzyskane wyniki potwierdzają również złożoność patomechanizmu rozwoju powikłań w AN. Powikłania biochemiczne i psychologiczne w większości nie są zależne od redukcji BMI podczas choroby czy długości chorowania, a także wartości BMI, co może wynikać z przekroczenia progu dużego stopnia niedożywienia, w którym powikłania pozostają na zaawansowanym i mało zróżnicowanym poziomie.

Summary

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder that has onset most often during adolescence but a tendency to earlier onset is noticed and over recent years there is the need to hospitalize younger patients. Symptoms of the disorder include reduced food intake due to the fear of gaining weight and body image disturbances. During AN, serious malnutrition can develop, which determines a number of complications in the whole organism, as well as the deterioration of the mental health of patients. BMI values ≤ 15 kg/m² in adults are taken as the level of extremely severe malnutrition, and in the pediatric population, this indicator should be corrected by analyzing the measurement using centile charts.

In extremely severe malnutrition, patients with AN develop hyperlipidemia, induced by starvation. Specific changes in endocrine thyroid function are also observed, with no disturbances in the organ itself. Also, there are changes in the entero-hormonal system associated with appetite regulation. In this study, attention was mainly focused on ghrelin (GRE) and obestatin (OBE) - two proteins from the same precursor. These peptides, despite different directions of action in appetite regulation (orexigenic GRE vs anorexigenic OBE), interact with each other and high levels of GRE and OBE are observed in the AN patients. Among psychological changes in severe malnutrition in AN often there is a decrease in mood and the occurrence of suicidal and/or self-injury behaviours. During therapeutic activities, including improving nutritional status, biochemical and psychological complications are eliminated.

Recent studies proved mutual interactions between each of complications: lipid profile, thyroid endocrine functions, GRE and OBE activity as well as depression and the appearance of suicidal or self-injury behaviours. It is believed that the mechanisms leading to hyperlipidemia include reduction of the basal metabolic rate conditioned by hormones related to the HPT axis. In turn, increased secretion of GRE and OBE determines greater transport needs in lipoprotein molecules and reduces liver lipase activity - causing maintenance of hyperlipidemia. High GRE concentrations stimulate metabolism, and through mutual regulation in the intestine - HPT axis, both the GRE and OBE effects, in response may cause hypothyroidism. Low endocrine activity of the thyroid gland is associated with depressed mood and the suicidal and/or self-injury behaviours. Recent studies indicate the depressive effects of OBE, while GRE has been

linked in many studies to depression and suicidal behaviour by acting on the HPA axis. Relationships between the lipid profile and depression or suicidal behaviours have been noticed during the observation of patients treated with hyperlipidemia, which concluded that lower concentrations of lipids profile components increase the depression and risk of suicidal behaviours. This phenomenon is explained among others by changes in neuronal membrane viscosity and different serotonin metabolism at lower concentrations of lipoprotein.

This study aimed to characterize changes in lipid profile, thyroid endocrine metabolism, GRE and OBE as well as depression, suicidal and self-injury behaviours in patients with AN with severe malnutrition. Second aim was to compare these parameters with the group of healthy girls (CG). Another goal was to determine whether BMI, reduction of BMI during illness, and duration of the disorder could be potential determinants of the severity of studied complications. The final goal was to investigate the interrelationship between each biochemical and psychological complications in AN with extremely severe malnutrition.

Study participants included 30 patients with AN with BMI ≤ 15 kg/m² and 30 matched with age and height healthy adolescent girls. In the course of the study, anthropometric measurements were made, based on which BMI was determined; in the next step participants were interviewed about suicidal and/or self-injury behaviours; psychological tests were performed - measuring depression with the BDI scale (and also in the group of patients with AN the HDRS scale); blood samples were taken for TCHOL, LDL, HDL, TG, TSH, FT3, FT4 concentrations analyzes, and GRE and OBE levels were determined by ELISA method. The obtained data were statistically analyzed, making intergroup comparisons and correlation analyzes.

The study results showed significantly higher levels of TCHOL, LDL, TG in the AN group compared to the recommended norms and compared to the CG. Also, the patients had significantly higher TSH compared to CG, while these results were within the recommended norms. Below the recommended norms, FT3 concentration was detected in the AN group, it was significantly lower than in the CG. Patients achieved an average GRE concentration of 1293.533 pg/ml, OBE - 1072.05 pg/ml and GRE:OBE ratio 1.313 pg/ml. Levels of GRE and GRE:OBE ratio was significantly higher than in CG. Among the psychological changes, the AN group was distinguished by a higher level

of depression at moderate/severe depression level, 20.69% of patients revealed self-injury behaviours, and 41.38% - suicidal behaviours.

Among the potential determinants of biochemical and psychological complications, no significant relationship between reduction of BMI or disease duration was revealed. The BMI value only negatively correlated with the TCHOL level in the AN group.

Among the significant correlations between the examined complications, significant positive correlations were found between GRE:OBE - HDL and GRE:OBE - FT3 and negative correlation between OBE and FT4. Other relationships were not statistically significant in the AN group.

The obtained results indicate the presence of advanced biochemical and psychological complications in the group of patients with AN in the state of severe malnutrition. The nature of these changes may be defensive against disease (e.g. appetite stimulation by GRE activity), or adaptive to starvation (e.g. lowering basic metabolism by changing FT3 and FT4 levels). Positive correlations between GRE:OBE and HDL and FT3 suggest a mutually modifying effect of both entero-hormones and greater interactions between complications in patients in whom GRE secretion exceeds OBE secretion. This condition indicates the superiority of defense mechanisms against AN over adaptive mechanisms for prolonged fasting (disease maintenance). The results confirm the complexity of the pathomechanism of development of AN complications. Most biochemical and psychological complications are not dependent on the reduction of BMI during illness or duration of illness, as well as BMI values, which may result from exceeding the threshold of a high level of malnutrition, in which the complications remain at an advanced and slightly differentiated level.

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wyłączenia do grup biorących udział w badaniu...	49
Tabela 2. Porównanie grup AN i GK pod względem zmiennych: wieku, wzrostu, BMI, oraz charakterystyka grupy AN pod względem zmiennych: R-BMI, R-mc, czas choroby.	58
Tabela 3. Porównanie parametrów profilu lipidowego w grupach AN i GK.....	60
Tabela 4. Porównanie stężeń lipoprotein w grupie AN z normami lipidogramu dla dzieci i młodzieży wg Panelu Ekspertów NCEP.	62
Tabela 5. Porównanie parametrów gospodarki hormonalnej tarczycy w grupach AN i GK.	67
Tabela 6. Porównanie średnich stężeń TSH, FT3 oraz FT4 w grupie AN z zakresem norm laboratoryjnych	69
Tabela 7. Porównanie stężeń enterohormonów: greliny i obestatyny w grupach AN i GK.	72
Tabela 8. Porównanie wyniku ogólnego BDI w grupach AN i GK oraz opis wyników HDRS w grupie AN.....	74
Tabela 9. Porównanie stosowania zachowań autoagresywnych (ZA) i samobójczych (ZS) w grupach AN i GK.....	77
Tabela 10. Analiza korelacji między BMI a wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w obu grupach jednocześnie (AN+GK).	78
Tabela 11. Analiza korelacji między potencjalnymi determinantami (BMI i R-BMI) a wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie AN.	82
Tabela 12. Porównanie wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych w grupie AN w zależności od czasu trwania choroby.....	83
Tabela 13. Porównanie BMI, R-BMI i czasu trwania choroby w grupie AN w zależności od obecności ZA i ZS.	83
Tabela 14. Analiza wzajemnych korelacji między wybranymi zmianami biochemicznymi i psychologicznymi w grupie AN.....	86
Tabela 15. Porównanie pacjentek prezentujących ZA i/lub ZS względem wybranych zmian biochemicznych i psychologicznych.....	87

Spis rycin

Rycina 1. Klasyfikacja czynników biorących udział w patomechanizmie jadłowstrętu psychicznego.	15
Rycina 2 Schemat związków między zmianami funkcji endokrynej tarczycy i profilu lipidowego w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.	33
Rycina 3. Schemat związków między zmianami wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyny a profilem lipidowym w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.	35
Rycina 4. Schemat związków między zmianami wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyny a funkcją endokrynną tarczycy w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.	37
Rycina 5. Schemat związków między zmianami profilu lipidowego a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.	40
Rycina 6. Schemat związków między zmianami funkcji endokrynej tarczycy a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.	43
Rycina 7. Schemat związków między zmianami wydzielania enterohormonów: greliny i obestatyny a depresyjnością, zachowaniami samobójczymi i autoagresywnymi w stanie znacznego niedożywienia w jadłowstręcie psychicznym.	45
Rycina 8. Schemat przebiegu badań.	51
Rycina 9. Porównanie BMI w grupach AN i GK.	59
Rycina 10. Porównanie stężeń TCHOL [mg/dl] w grupach AN i GK.	60
Rycina 11. Porównanie stężeń LDL [mg/dl] w grupach AN i GK.	61
Rycina 12. Porównanie stężeń HDL [mg/dl] w grupach AN i GK.	61
Rycina 13. Porównanie stężeń TG [mg/dl] w grupach AN i GK.	62
Rycina 14. Rozkład stężeń TCHOL względem BMI w grupie AN porównaniu do norm laboratoryjnych.	63
Rycina 15. Rozkład stężeń LDL względem BMI w grupie AN porównaniu do norm laboratoryjnych.	64

Rycina 16. Rozkład stężeń HDL względem BMI w grupie AN porównaniu do norm laboratoryjnych.....	65
Rycina 17. Rozkład stężeń TG względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.....	66
Rycina 18. Porównanie stężeń TSH [mIU/l] w grupach AN i GK.....	67
Rycina 19. Porównanie stężeń FT3 [pg/ml] w grupach AN i GK.....	68
Rycina 20. Porównanie stężeń FT4 [ng/dl] w grupach AN i GK.....	68
Rycina 21. Rozkład stężeń TSH względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.....	69
Rycina 22. Rozkład stężeń FT3 względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.....	70
Rycina 23. Rozkład stężeń FT4 względem BMI w grupie AN w porównaniu do norm laboratoryjnych.....	71
Rycina 24. Porównanie stężeń GRE [pg/ml] w AN i GK.	72
Rycina 25. Porównanie stężeń OBE [pg/ml] w grupach AN i GK.	73
Rycina 26. Porównanie stosunków GRE:OBE [pg/ml] w grupach AN i GK.....	73
Rycina 27. Porównanie wyników ogólnych BDI w grupach AN i GK.....	75
Rycina 28. Rozkład wyników ogólnych BDI względem BMI w grupie AN w porównaniu z punktami odcięcia w interpretacji stopnia depresyjności.	75
Rycina 29. Rozkład wyników ogólnych HDRS względem BMI w grupie AN w porównaniu z punktami odcięcia w interpretacji stopnia depresyjności.	76
Rycina 30. Porównanie wykresu rozrzutu stężeń GRE względem BMI; wykres A. w obu grupach (AN+GK); wykres B. w grupie AN.....	79
Rycina 31. Porównanie wykresu rozrzutu stężeń OBE względem BMI A. w obu grupach (AN+GK) i B. w grupie AN	80
Rycina 32. Porównanie wykresu rozrzutu stosunków GRE:OBE względem BMI wykres A. w obu grupach (AN+GK) i wykres B. w grupie AN	81
Rycina 33. Wykres rozrzutu obecności ZA względem BMI w grupie AN.....	84
Rycina 34. Wykres rozrzutu obecności ZS względem BMI w grupie AN.	84

Załączniki:

Załącznik 1. Informacja dla badanego

INFORMACJA DLA BADANEGO 1

Tytuł badania: „Uwarunkowania biologiczne poznania społecznego w jadłowstręcie psychicznym.”

Jadłowstręt psychiczny (JP) definiowany według obowiązujących kryteriów diagnostycznych ICD-10 i/lub DSM-IV, ale również DSM5 może nie być optymalnym konstruktym badań genetyczno-molekularnych. Poszukiwanie markerów, a więc cech fizjologicznych, neurobiologicznych czy poznawczych ściśle związanych z obciążeniem genetycznym jest ważnym krokiem do poznania patogenezы zaburzenia. Zaburzenia procesów myślenia, rozpoznawania, doświadczania i wyrażania emocji oceniane odpowiednimi testami neuropsychologicznymi mogą stanowić subfenotyp JP. Może on być pomocny zarówno w procesie diagnostycznym, jak również w predykcji skuteczności leczenia.

Pan /Pani /Państwa dziecko nie odniesie bezpośrednich korzyści z uczestnictwa w niniejszym badaniu. Możliwe jest, że badanie to w przyszłości pomoże w skuteczniejszym doborze leków osobom, które będą chore na podobną chorobę.

Udział w badaniu nie wiąże się z jakimkolwiek ryzykiem dla życia lub zdrowia.

Udziału w badaniu jest całkowicie dobrowolny z możliwością wycofania się z badania na każdym etapie jego trwania na pisemny wniosek osoby zainteresowanej.

Uzyskane w niniejszym badaniu przedmiotowe dane będą przetwarzane w sposób legalny i poprawny, z zapewnieniem ich bezpieczeństwa i utrzymaniem poufności.

W razie pytań lub wątpliwości prosimy o kontakt z lekarzem prowadzącym lub

dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń

dr n. med. Marta Tyszkiewicz

lek. med Agata Osińska

dr hab. Monika Dmitrzak-Węglarz

Zakład Genetyki w Psychiatrii, Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel 618491 311

Załącznik 2. Formularz świadomej zgody na udział w badaniu

FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY NA UDZIAŁ W BADANIU 1

IMIĘ I NAZWISKO PACJENTA:

PESEL:.....

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badań oraz wyjaśnieniem wszystkich jego aspektów przez lekarza dobrowolnie i świadomie zgadzam się na udział w badaniu który będzie obejmować:

- ocenę kliniczną przeprowadzoną przez lekarza specjalistę w dziedzinie psychiatrii
- badania neuropsychologiczne z wykorzystaniem kwestionariuszy i ankiet

Zostałem poinformowany, że

- udziału w badaniu jest całkowicie dobrowolny z możliwością wycofania się z badania na każdym etapie jego trwania na pisemny wniosek osoby zainteresowanej.
- uzyskane w niniejszym badaniu przedmiotowe dane będą przetwarzane w sposób legalny i poprawny, z zapewnieniem ich bezpieczeństwa i utrzymaniem poufności.

PODPISY ZGODY:

Nazwisko i imię pacjenta lub jego opiekunów prawnych:

Data:

Podpisy:

PODPISY WSPÓŁZGODY:

Nazwisko i imię pacjenta:

Data:

Podpis:

PODPIS LEKARZA KIERUJĄCEGO:

Potwierdzam, że pacjent został poinformowany o celu, istocie i szczegółach badania molekularnego i uzyskaniu jego zgody na uczestnictwo w badaniu.

Nazwisko i imię lekarza:

Data:

Podpis:

Wskazówki dla wyrażenia zgody i współzgody:

Zgoda: zgodę wyraża pacjent a w przypadku niepełnoletności uczestnika badania jego prawni opiekunowie.

Współzgoda: współzgodę wyraża niepełnoletni uczestnik badania

Załącznik 3. Zgoda komisji bioetycznej



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 1029/13

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1998r. w sprawie szaryżkowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 490); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 55, poz. 535 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 20 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsoru (Dz. U. 2004 nr 191, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsoru (Dz. U. Nr 102, poz. 945); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2006r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem pacjentów (Dz. U. 2006 Nr 104, poz. 1100); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 10 kwietnia 2006r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1187); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedłożanych w związku z badaniami klinicznymi, wykonania opłat za złożenie wniosku oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1451, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsorów i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyników (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1270); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 62 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 9 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedłożanych w związku z badaniami klinicznymi produktu leczniczego oraz w sprawie wykonania i sposobu strzeżenia opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 9 poz. 491); w sprawie o Deklarację Hebelitę - Zasadę Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Człowiekiem.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 16 stycznia 2014 r.
rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń

Miejsce prowadzenia badań:

**Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży oraz Zakład Genetyki w Psychiatrii
Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu**

Główny badacz:

dr n. med. Marta Tyszkiewicz

Członkowie zespołu

badawczego:

**dr hab. n. med. Monika Dmitrzak-Węglarz
lek. med. Agata Osińska**

Temat badań:

**"Uwarunkowania biologiczne poznania społecznego w jądlówstręcie
psychicznym".**

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński

Załącznik 4. Zgoda komisji bioetycznej – z wydzieleniem tematu pracy doktorskiej



UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KOMISJA BIOETYCZNA PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Collegium Stomatologicum
ul. Bukowska 70
60-812 Poznań

tel. (+48 61) 854 73 36
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 718/18

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1998 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U. z 2017, poz. 128 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad prowadzenia i finansowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 498); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (t.j. Dz. U. z 2016, poz. 2142 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1834 z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 843); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 164, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłoszenia nieopiniowanego i zgłoszenia opiniowanego badania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 184, poz. 1187); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 17 lutego 2016 r. w sprawie zgłoszenia wniosków związanych z badaniami klinicznymi: produktu leczniczego lub innego produktu medycznego do implikacji oraz wydatków opłat za doświadczenie wnioskodawcy (Dz. U. z 2016 r., poz. 208); Ustawy z dnia 20 maja 2018 r. o wyrobach medycznych (t.j. Dz. U. z 2017r., poz. 211, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194, poz. 1290); Ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 1718); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Doktryny Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 499); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniami klinicznymi produktu leczniczego oraz w sprawie trybów i sposobu wzywania opłat za doświadczenie wnioskodawcy w rozporządzeniu badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 8, poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi oraz przepisy RCH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 14 czerwca 2018 r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu: dr hab. n. med. Agnieszka Słopeń

Miejsce prowadzenia badań:

**Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży oraz Zakład Genetyki w Psychiatrii
Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu**

Główny badacz: dr n. med. Marta Tyszkiewicz-Nwafor

Członkowie zespołu

badawczego:

dr hab. n. med. Monika Dmitrzak-Węglarz

lek. med. Agata Osińska

dr hab. Elżbieta Paszyńska

mgr Agata Dutkiewicz

Temat badań:

**"Uwarunkowania biologiczne poznania społecznego w jądłowstręciu
psychicznym".**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do
protokołu powyższego badania, polegających na wydzieleniu tematu rozprawy
doktorskiej mgr Agaty Dutkiewicz pt.: "Wybrane zmiany biochemiczne i
psychologiczne w stanie znacznego niedożywienia u pacjentek z jądłowstręciem
psychicznym", zgodnie z Aneks nr 2 z dnia 14.06.2018r. do Uchwały Komisji
Bioetycznej nr 1029/13 z dnia 16.01.2014r. Metodyka pozostaje bez zmian.
(Aneks nr 1 z dnia 22.06.2017r.)**

Przewodniczący Komisji

prof. zw. dr hab. med. Paweł Chęciński