

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Janas-Kozik
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Nauk Medycznych w Katowicach
Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii i Psychoterapii
Wieków Rozwojowego
Centrum Zdrowia Dziecka i Rodziny im. Jana Pawła II w Sosnowcu Sp. z o.o.
Ul. G. Zapolskiej 3, 41-218 Sosnowiec
Tel. +48 (32) 720-77-00 wew. 707
Tel. komórkowy: +48 606 820 812
Mail: janaskozik@gmail.com

Sosnowiec 2.05.2025r.

Recenzja

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej pt.: "Wybrane neuropeptydy i funkcje poznawcze wśród adolescentek hospitalizowanych z powodu jądłowstrętu psychicznego".

Przedstawiona do oceny praca została wykonana pod kierunkiem naukowym promotora głównego Pani prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słopeń oraz promotora pomocniczego Pani dr hab. n. med. Marty Tyszkiewicz-Nwafor.

Recenzowana rozprawa liczy 92 strony (łącznie z załącznikami w postaci: publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, oświadczeń Współautorów prac oraz zgody Komisji Bioetycznej) i obejmuje spis publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej zawierających wyniki przeprowadzonej pracy badawczej, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cele pracy, metodykę, wyniki, dyskusję oraz podsumowanie. Piśmiennictwo (73 pozycje) obejmuje anglojęzyczną literaturę. 25 pozycji literatury, co stanowi ponad 30% zostało opublikowane w ostatnich pięciu latach). Bibliografia jest dobrze dobrana i zacytowana w pracy.

Poruszony temat w dysertacji doktorskiej jest bardzo ważnym zagadnieniem, gdyż jądłowstręt psychiczny (AN) jest chorobą metaboliczną, psychiatryczną, raczej jednostką objawową niż nozologiczną, o największej śmiertelności wśród wszystkich zaburzeń psychiatrycznych,



prowadzącą ponadto do licznych powikłań zdrowotnych i znacznego obniżenia jakości życia chorujących. Kryteria klasyfikacyjne zwracają uwagę na dążenie do ciągłego obniżenia, i tak już niskiej, masy ciała, co jest osiąganego, z jednej strony, przez ograniczenie jedzenia, a z drugiej, intensywne ćwiczenia fizyczne oraz zniekształconą percepcję własnego ciała. Należy pamiętać, iż jadłowstręt psychiczny niesie za sobą największe ryzyko zgonu zarówno w wyniku powikłań somatycznych, jak i występowania chorób towarzyszących, np. zaburzeń afektywnych jedno i dwubiegunowych z olbrzymim ryzykiem śmierci samobójczej. Co więcej, bardzo niepokojący jest fakt, iż obserwuje się obniżenie wieku początku zachorowania, jak również wskaźnik utraconych lat z powodu niepełnosprawności w zaburzeniach odżywiania rośnie w porównaniu do innych zaburzeń psychicznych.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowią trzy publikacje naukowe Doktorantki, jedna jest pracą poglądową, natomiast dwie - badawcze. We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, ich łączny wskaźnik IF=19,4; punkty MEiN=420. Liczba cytowani dwóch z nich wynosi 9. Są to następujące publikacje:

1. Jowik K, Tyszkiewicz-Nwafor M, Słopeń A. Anorexia Nervosa-What Has Changed in the State of Knowledge about Nutritional Rehabilitation for Patients over the Past 10 Years? A Review of Literature. *Nutrients*. 2021 Oct 27;13(11):3819. doi: 10.3390/nu13113819
Impact Factor: 6,7; Punkty MEiN: 140 liczba cytowań: 5
2. Jowik, K.; Dmitrzak-Węglarz, M.; Pytlińska, N.; Jasińska-Mikołajczyk, A.; Słopeń, A.; Tyszkiewicz-Nwafor, M. Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables. *Nutrients* 2022, 14, 4022. <https://doi.org/10.3390/nu14194022>
Impact Factor: 5,9; Punkty MEiN: 140 liczba cytowań: 4
3. Jowik-Krzemińska, K.; Dylewska, D.; Pawlińska-Maćkowiak, A.; Słopeń, A.; Tyszkiewicz-Nwafor, M. Cognitive Functions in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa during Nutritional Rehabilitation. *Nutrients* 2024, 16, 3435. <https://doi.org/10.3390/nu16203435>
Impact Factor: 4,8; Punkty MEiN: 140 liczba cytowań: 0

Podstawowym celem badawczym rozprawy jest analiza wybranych czynników biologicznych, metabolicznych i neuropsychologicznych, jako potencjalnie ważnych dla etiopatogenezy AN oraz ocena ich zmienności w procesie rehabilitacji żywieniowej i ustalenie czy mogą one stanowić potencjalne biomarkery choroby. Ponadto Doktorantka formułuje 3 cele



szczegółowe, do każdego z nich przedstawia hipotezy badawcze. Pierwszym celem szczegółowym jest poszukiwanie zalecanych protokołów rehabilitacji żywieniowej stosowanych w leczeniu AN w oparciu o dane literaturowe z lat 2011–2021 w celu wdrożenia w kolejnych eksperymentach klinicznych, próba zidentyfikowania nowych kierunków w podejściu do leczenia żywieniowego, które mogą przyspieszyć przyrost masy ciała i poprawić rokowania pacjentek oraz przedstawienie potencjalnych korzyści z suplementacji witaminami, pro- i prebiotykami oraz kwasami tłuszczowymi dla procesu zdrowienia oraz redukcji powikłań somatycznych. Powyższemu celowi szczegółowemu przyporządkowano 3 hipotezy badawcze (1-3). Odpowiedź zarówno na ten cel, jak również potwierdzenie hipotez Doktorantka przedstawia w pierwszej pracy cyklu, która jest praca przeglądową. Cel drugi szczegółowy to ocena stężeń apelinu -13 (APE-13) oraz aprotyny (ASP) w surowicy krwi nastoletnich pacjentek hospitalizowanych z powodu AN w dwóch różnych stanach odżywienia i porównanie z grupą kontrolną oraz zbadanie ich związku z wybranymi zmiennymi psychometrycznymi i metabolicznymi. Badanie miało na celu zrozumienie, w jaki sposób wybrane neurohormony wpływają na zachowania żywieniowe i zaburzenia emocjonalne chorych. Celowi temu również przyporządkowano 4 hipotezy badawcze (4-7).

I ostatni, trzeci cel szczegółowy, to ocena funkcji poznawczych dziewcząt hospitalizowanych z powodu jadłowstrętu psychicznego przed i po rehabilitacji żywieniowej i porównanie z grupą kontrolną, jak również badanie potencjalnego związku między zmianą funkcji poznawczych a normalizacją masy ciała oraz zmniejszeniem nasilenia objawów depresji. Badanie miało na celu identyfikację deficytów poznawczych chorych na jadłowstręt psychiczny oraz analizę jak rehabilitacja żywieniowa, czynniki psychologiczne oraz stan somatyczny wpływają na ich potencjalną zmianę. Również temu celowi przyporządkowano hipotezy badawcze, w liczbie 4 (8-11).

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę KB (Uchwała nr 476/20).

W pierwszej z opublikowanych prac: Jowik K, Tyszkiewicz-Nwafor M, Słopeń A. Anorexia Nervosa-What Has Changed in the State of Knowledge about Nutritional Rehabilitation for Patients over the Past 10 Years? A Review of Literature

analizowano dotychczasowe doniesienia naukowe, wytyczne i stosowane zwyczajowo sposoby leczenia pacjentek z AN wymagających ze względu na swój stan zdrowia, hospitalizacji w oddziałach pediatrycznych/internistycznych bądź psychiatrycznych.

Poszukiwano zalecanych protokołów żywieniowych, które można zaimplementować w kolejnych badaniach wchodzących w skład cyklu publikacji stanowiących podstawę niniejszej



rozprawy doktorskiej. Z przeglądu literatury wynika, iż istnieją znaczne rozbieżności w zaleceniach dotyczących schematu, szczególnie w kontekście leczenia szpitalnego, różne rekomendacje dotyczące rozpoczynania rehabilitacji żywieniowej, stosowania żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, analizowano doniesienia i dowody na zastosowanie suplementacji w leczeniu jadłowstrętu psychicznego (nienasycone kwasy tłuszczowe, witamina D3, cynk), jak również znaczenie mikrobioty jelitowej, w tym bakterii fermentujących węglowodany. Praca pierwsza potwierdza hipotezę 1, 2 i 3, tzn. badania po 2015 roku wskazują na korzyści związane z wyższym początkowym spożyciem kalorii, co zastosowano w protokole badawczym przyjętym w badaniu (hipoteza 1), suplementacja kwasami eikozapentaenowym i dokozaheksaenowym, witaminą D3 (hipoteza 2) oraz modulacja mikroflory poprzez dietę bogatą w prebiotyki i probiotyki, jak również sfermentowane produkty spożywcze (hipoteza 3) stanowi wsparcie w redukcji objawów psychopatologicznych i poprawie stanu metabolicznego pacjentek. Na podstawie dokonanego przeglądu literatury Doktorantka przyjęła określony protokół terapeutyczny: Pacjentki przyjęte do oddziału całodobowego były niezwłocznie włączone do programu rehabilitacji żywieniowej. Dzielne spożycie kalorii wynosiło początkowo około 2000 kcal i było stopniowo zwiększane do 3000-3500 kcal, w zależności od tempa przyrostu masy ciała oraz wyników badań laboratoryjnych. Stabilizację stanu zdrowia określono na podstawie osiągnięcia docelowej masy ciała wyliczanej jako 25. centyl BMI, na podstawie siatek OLAF dla dzieci od 7 do 18 lat, wykluczenia krytycznych niewydolności narządowych na podstawie badań laboratoryjnych oraz potwierdzenia przez lekarza prowadzącego stabilizacji stanu somatycznego i psychicznego, umożliwiającego dalszą terapię w warunkach ambulatoryjnych. Ze względu na brak jasnych wytycznych oraz randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych w przebiegu rehabilitacji żywieniowej odstąpiono od suplementacji witaminowej czy pro- i prebiotycznej pacjentek.

W drugiej pracy: Jowik, K.; Dmitrzak-Węglarz, M.; Pytlińska, N.; Jasińska-Mikołajczyk, A.; Słopeń, A.; Tyszkiewicz-Nwafor, M. Apelin-13 and Asprosin in Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Association with Psychometric and Metabolic Variables analizowano stężenia apozyny i apeliny -13 w surowicy krwi i ich wpływ na funkcjonowanie emocjonalno-behawioralne nastoletnich pacjentek hospitalizowanych z powodu jadłowstrętu psychicznego. Podjęto próbę ustalenia, czy i jak zmieniają się stężenia apozyny i apeliny-13 we krwi w zależności od stanu odżywienia oraz jak są powiązane z objawami współwystępującymi, takimi jak objawy depresyjne oraz obsesyjno-kompulsyjne. Badaniem objęto 64 pacjentki w wieku 11-18 lat, które były hospitalizowane w oddziale



psychiatrii z powodu AN oraz 29 zdrowych dziewcząt, uczennic szkoły średniej, stanowiących grupę kontrolną. Pacjentki badano w dwóch punktach czasowych, na początku hospitalizacji w stanie znacznego niedożywienia (AN1) i po zakończeniu rehabilitacji żywieniowej (AN2), a uczennice z grupy kontrolnej - jednokrotnie. Uczestnicy przeszli ocenę psychologiczną, psychiatryczną i fizykalną, ponadto pobrano próbki krwi do analizy biochemicznej i molekularnej - u pacjentek na początku i końcu hospitalizacji, w grupie kontrolnej - jednorazowo. Poziomy apozyny i apelin-13 mierzone były przy użyciu testów immunoenzymatycznych, a zebrane dane poddano analizie statystycznej. Dodatkowo przeprowadzono ocenę psychometryczną następującymi kwestionariuszami: Inwentarzem Depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI) i Skalą depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD), skalą objawów obsesyjno-kompulsyjnych (Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, CY-BOCS) oraz Testem Postaw Żywieniowych (Eating Attitudes Test, EAT-26). Średni wiek wystąpienia jadłowstrętu wynosił 15,5 l, a chore osiągały znacząco niższe wyniki w pomiarach wzrostu i wskaźnika idealnej masy ciała (Ideal body weight, IBW) niż w grupie kontrolnej, nawet po zakończeniu rehabilitacji żywieniowej. Wyniki nie potwierdziły hipotezy 4, tj. Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym mają niższe stężenia apozyny niż grupa kontrolna i rosną wraz z przyrostem masy ciała, jak również hipotezy 5- tj. nie wykazano także korelacji stężeń apozyny z poziomami glukozy, insuliny czy też HOMA-IR. Również nie potwierdzono hipotezy 6, tj. poziomy apelin-13 są niższe w grupie pacjentek w stanie znacznego niedożywienia z jadłowstrętem psychicznym (AN1) w porównaniu do stanu po częściowej normalizacji masy ciała (AN2) i w grupie kontrolnej.

W trzeciej pracy: Jowik-Krzemińska, K.; Dylewska, D.; Pawlińska-Maćkowiak, A.; Słopeń, A.; Tyszkiewicz-Nwafor, M. Cognitive Functions in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa during Nutritional Rehabilitation

dokonano szerokiej analizy funkcjonowania poznawczego dzieci i młodzieży hospitalizowanej w oddziale psychiatrycznym z powodu znacznego niedożywienia w przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Grupę badawczą stanowiło 39 pacjentek w wieku 11-18 lat, hospitalizowanych w oddziale psychiatrii z powodu AN oraz 29 zdrowych dziewcząt, uczennic szkoły średniej, przypisanych do grupy kontrolnej. Podobnie, jak w poprzedniej pracy, uczestników badano w dwóch punktach czasowych, na początku hospitalizacji w stanie znacznego niedożywienia (AN1) i po zakończeniu rehabilitacji żywieniowej (AN2) a grupę kontrolną tylko raz. Funkcje poznawcze badano za pomocą narzędzia Cognitive Assessment Battery (CAB) firmy CogniFit, które ocenia 22 podstawowe zdolności poznawcze w pięciu

domenach, takich jak percepcja, uwaga, pamięć, rozumowanie i koordynacja. Dodatkowo, zastosowano testy psychometryczne, do oceny objawów depresyjnych i zaburzeń odżywiania, takie jak BDI oraz EAT-26. Ponadto oceniano zmiany wyników badań laboratoryjnych (morfologia krwi, glukoza i insulina, poziom witaminy D) oraz korelacje między wynikami sumy i składowych CAB, objawami depresji i masą ciała. Nie uzyskano potwierdzenia postawionych hipotez (8-11), tzn. całkowity wynik CAB i większości spośród 22 składających się na niego parametrów kognitywnych były wyższe u pacjentek z grupy AN1 niż w grupie kontrolnej - hipoteza 8. Wykazano także ujemną korelację między wartościami CAB a nasileniem psychopatologii zaburzeń odżywiania (EAT-26), ale nie objawów depresyjnych (BDI) - hipoteza 9. Wyniki laboratoryjne, takie jak parametry morfologii krwi czy hormony związane z funkcją tarczycy nie wykazywały istotnych odchyżeń pomimo znacznego niedożywienia chorych, co pozostawało w sprzeczności z postawionymi hipotezami - hipoteza 10 i 11.

We dwóch pracach badawczych cyklu Doktorantka podaje ograniczenia prac, co wg mojej opinii świadczy o krytycyzmie i ostrożności badacza.

W podsumowaniu wyników Doktorantka dokonując przeglądu literatury przedstawiła zmianę podejścia do leczenia żywieniowego, które może przyspieszyć przyrost masy ciała i poprawić rokowanie pacjentów, jednocześnie pozostając bezpieczne i zrównoważone odżywczo.

Przedstawiła korzyści z suplementacji pro- i prebiotykami oraz nienasyconymi kwasami tłuszczowymi w redukcji powikłań somatycznych i objawów psychopatologicznych. Badając zmienność stężeń asprozyny i apeliny-13 w surowicy krwi nastoletnich pacjentek z AN przed i po zastosowaniu rehabilitacji żywieniowej w porównaniu z grupą kontrolną, a także profil funkcji neurokognitywnych wskazała na złożoność procesów leżących u podstaw jadłowstrętu psychicznego oraz na konieczność kontynuowania badań w tym obszarze. Na podstawie przeprowadzonych analiz i po uwzględnieniu ograniczeń przeprowadzonych badań stwierdzono, iż zarówno procesy biochemiczne, jak i poznawcze są różne u chorych na AN z porównaniu z grupą kontrolną. Należy jednak zaznaczyć, iż badane parametry biochemiczne oraz funkcje poznawcze, pomimo ich zmienności w przebiegu choroby i terapii, nie mogą być jednoznacznie uznane za biomarkery ani czynniki endofenotypowe AN.

Czytając z zainteresowaniem niniejszą rozprawę doktorską pragnę podkreślić, iż przyczynia się ona bezsprzecznie do poszerzenia horyzontu myślenia na temat jadłowstrętu psychicznego, a szczególnie w obszarze prowadzenia realimentacji pokarmowej, tak trudnej w tej grupie chorych. Ponadto Doktorantka wykazała, iż jadłowstręt psychiczny to bardzo skomplikowana jednostka chorobowa, nie wnikając, czy nozologiczna, czy objawowa,

niekoniecznie, jedynie w obrazie psychopatofizjologicznym, należy ją badać również w aspekcie czynników związanych z komponentą oreksy czy anoreksygeniczną. Na powstanie AN i obraz kliniczny mają olbrzymi wpływ czynniki środowiskowe, szeroko rozumiane, w tym konstelacje rodzinne, czy osobowościowe. Być może okaże się, iż jadłowstręt psychiczny ma jednak charakter objawowy, i być może, będzie zaliczony w kompleks zaburzeń neurorozwojowych, w kontekście domeny związanej ze sztywnym schematem poznawczym, perfekcjonizmem, potrzebą kontroli związaną z określonymi schematami poznawczymi, przynajmniej dla pewnej grupy pacjentek cierpiących na AN. Z resztą, o ograniczonej przydatności rehabilitacji funkcji poznawczych i terapii remediacji poznawczej (Cognitive remediation therapy, CRT) Doktorantka napisała.

Przeczytałam niniejszą pracę z zainteresowaniem, a w miarę jej recenzji budziła ona moją ciekawość. W związku z tym, zrodziło się jedno pytanie do Doktorantki.

1. Czy nie uważa Pani, aby jadłowstręt psychiczny badać w kontekście nie tyle zależności związanych z głodem i sytością, co w aspekcie nagrody i kary. Jedzenie bowiem jest jedną z niewielu przyjemności w życiu i dlatego szalenie ciekawym jest, co takiego dzieje się, że dziewczęta chorujące na jadłowstręt psychiczny pozbawiają się tej przyjemności?

Przystępując do oceny pracy pragnę na wstępie podkreślić, że stanowi ona dla lekarza psychiatry, psychiatry dziecięcego, specjalisty psychoterapii dzieci i młodzieży, ale również dietetyka wartościową pozycję. Zrealizowanie przedstawionego w pracy tematu badawczego należało do przedsięwzięć prac i czasochłonnych, wymagających cierpliwości i wytrwałości, dobrego przygotowania, znajomości badanej problematyki. W moim przekonaniu praca ta jest wstępem dla dalszej wnikliwej analizy poruszanej problematyki. Pragnę podkreślić staranną analizę statystyczną i szatę graficzną.

Prace napisane są zwięźle, dobrze się je czyta, przeprowadzone dyskusje udowadniają celowość prowadzenia tego typu badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej pt.: "Wybrane neuropeptydy i funkcje poznawcze wśród adolescentek hospitalizowanych z powodu jadłowstrętu psychicznego" spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Stawiam wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Jowik-Krzemińskiej do dalszych faz przewodu doktorskiego i jednocześnie stawiam wniosek o wyróżnienie niniejszej dysertacji.

Decyzję o wyróżnieniu motywuję następująco:



1. Przeprowadzone badanie, pomimo wymienionych przez Doktorantkę ograniczeń, stanowi znaczne wzbogacenie aktualnego stanu wiedzy nt jadłowstrętu psychicznego, stosowania protokołu badawczego, zależności peptydów, parametrów funkcji poznawczych, czy parametrów w badaniach neuropsychometrycznych na przebieg, a przede wszystkim na terapię jadłowstrętu psychicznego.
2. Recenzowana praca jako pierwsza przedstawiła szerokie zależności korelacyjne pomiędzy stężeniami asprozyny i apelinu -13 a parametrami w testach neuropsychometrycznych, czy badaniach biochemicznych.
3. Doktorantka niezwykle rzetelnie omówiła całość problematyki prezentowanej, z jednoczesnym krytycznym podejściem do aspektów ograniczeń badania, co świadczy o dobrej znajomości tematu i warsztatu badawczego i stanowi preludium do kontynuacji badań w obszarze tak trudnym, jak terapia jadłowstrętu psychicznego, poczynając od rehabilitacji żywieniowej, która ratuje życie, z koniecznością równoczesnej pracy psychoterapeutycznej niezwiązanej z aspektami jedzenia.
4. Pragnę również podkreślić duży dorobek naukowy Doktorantki (IF=40,57; MEiN=1015), cytowania jej prac oraz jej wykształcenie – ukończone studia podyplomowe Seksuologia Kliniczna- opiniowanie, edukacja, terapia na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu i kurs podstawowy Psychoterapii systemowej indywidualnej i rodzin w Wielkopolskim Towarzystwie Terapii Systemowej, pomimo jej młodego wieku.

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Janas-Kozik

2768944

Prof. dr hab. n. med.
Małgorzata Janas-Kozik
Specjalista psychiatrii dzieci i młodzieży
Specjalista psychoterapii dzieci i młodzieży
Specjalista pediatrii
tel. (32) 21-11-477