

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Marta Tyszkiewicz-Nwafor

Adipocytokiny i objawy psychopatologiczne
u pacjentek z jądłowstrętem psychicznym

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Dr hab. med. Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży

Kierownik: Prof. dr hab. med. Andrzej Rajewski

Poznań 2012

*Dziękuję moim Synom, Mężowi i Rodzicom
za wyrozumiałość, wsparcie i cierpliwość okazane przy pisaniu
niniejszej pracy.*

*Składam także serdeczne podziękowania
Dr hab. Filipowi Rybakowskiemu za cenne wskazówki udzielone
w trakcie prowadzenia badań i pisania pracy doktorskiej,
a Prof. dr hab. Andrzejowi Rajewskiemu i Prof. dr hab.
Januszowi Rybakowskiemu za życzliwą i miłą atmosferę
sprzyjającą pracy naukowej.*

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	5
1.1. Jadłowstręt psychiczny.....	5
1.2. Tkanka tłuszczowa i adipocytokiny.....	6
1.2.1. Leptyna.....	9
1.2.2. Receptory rozpuszczalne dla leptyny.....	11
1.2.3. Adiponektyna.....	12
1.2.4. Rezystyna.....	14
1.3. Ośrodkowa regulacja głodu i sytości.....	15
1.3.1. Regulacja homeostatyczna.....	15
1.3.2. Regulacja nie-homeostatyczna.....	16
1.4. Ośrodkowe działanie adipocytokiny.....	17
1.4.1. Leptyna i jej receptory.....	17
1.4.2. Adiponektyna.....	18
1.4.3. Rezystyna	18
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	19
3. METODOLOGIA.....	21
3.1. Charakterystyka badania.....	21
3.2. Badane grupy.....	22
Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym.....	22
3.2.2 Grupa kontrolna.....	23
3.3. Oznaczanie adipocytokiny.....	23
3.4. Kwestionariusze.....	24
3.4.1. Skala Depresji Becka.....	24
3.4.2. Kwestionariusz Postaw wobec Jedzenia.....	24
Dziecięca Skala Zaburzeń Obsesyjno-Kompulsyjnych Yale-Brown.....	25
3.5. Obliczenia statystyczne.....	26
4. WYNIKI BADAŃ.....	26
4.1. Charakterystyka badanych	26
4.2. Stężenia adipocytokiny w badanych grupach.....	27

4.2.1. Leptyna.....	28
4.2.2. Receptory dla leptyny.....	29
4.2.3. Adiponektyna.....	30
4.2.4. Rezystyna.....	31
4.3. Adipocytokiny w przeliczeniu na BMI.....	32
4.3.1. Korelacje adipocytokin z BMI.....	32
4.3.2. Leptyna w przeliczeniu na BMI.....	33
4.3.3. Receptory dla leptyny w przeliczeniu na BMI.....	34
4.3.4. Adiponektyna w przeliczeniu na BMI.....	35
4.3.5. Rezystyna w przeliczeniu na BMI.....	36
4.4. Objawy psychopatologiczne.....	37
4.5. Korelacje adipocytokin z objawami psychopatologicznymi.....	38
5. OMÓWIENIE.....	43
5.1. Charakterystyka antropometryczna badanych.....	43
5.2. Poziom adipocytokin i ich zależność od BMI.....	45
5.2.1. Leptyna.....	45
5.2.2. Receptory dla leptyny.....	49
5.2.3. Adiponektyna.....	50
5.2.4. Rezystyna.....	55
5.3. Objawy psychopatologiczne.....	57
5.4. Wpływ adipocytokin na objawy psychopatologiczne.....	58
5.4.1. Leptyna i jej receptory.....	58
5.4.2. Adiponektyna.....	60
5.4.3. Rezystyna.....	61
5.5. Ograniczenia badania.....	62
6. WNIOSKI.....	62
7. STRESZCZENIE.....	65
8. SUMMARY.....	69
9. PIŚMIENNICTWO.....	73

1. WSTĘP

1.1. Jadłowstręt psychiczny

Jadłowstręt psychiczny (anorexia nervosa - AN) jest zaburzeniem psychicznym charakteryzującym się skrajnie niską masą ciała osiąganą poprzez unikanie jedzenia, wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych, prowokowanie wymiotów, stosowanie środków przeczyszczających i leków moczopędnych. Towarzyszą temu: zaburzone postrzeganie własnego ciała, obsesyjne myślenie o wyglądzie, lęk przed przytyciem i otyłością, natrętne liczenie kalorii, stałe kontrolowanie wagi, obniżony nastrój i złożone zaburzenia hormonalne prowadzące m.in. do braku miesiączki [1]. Rozpowszechnienie choroby wynosi od 0,5 do 1%, a chorują głównie dziewczęta w okresie adolescencji [2]. Uznaje się, że wyzdrowienie uzyskuje tylko połowa pacjentek przy średnim czasie trwania choroby 5 lat. Zaburzenie to charakteryzuje się bardzo wysoką śmiertelnością wynoszącą od 5 do 20% [3].

Niekorzystne rokowanie jest związane z brakiem leczenia celowanego, co z kolei uwarunkowane jest nieznanymi mechanizmami prowadzącymi do zachorowania. Etiopatogeneza jadłowstrętu psychicznego jest złożona, a wiedza na temat czynników podtrzymujących chorobę jest wciąż niewielka. W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się zaburzeniom mechanizmów regulujących odżywianie oraz towarzyszącym jemu emocjom i zachowaniom. Za przebieg tych procesów odpowiedzialne są co najmniej dwa czynnościowo wyodrębnione układy: homeostatyczny i nie-homeostatyczny. Pierwszy z nich odpowiada za utrzymanie równowagi energetycznej ustroju. Odbiera on informacje o stanie odżywienia z obwodowo położonych narządów i stosownie do tego reguluje apetyt i zużycie energii. Jego centralna część znajduje się w podwzgórzu oraz pniu mózgu. Drugi układ zwany

nie-homeostatycznym, hedonistycznym czy napędowym, obejmuje struktury korowo-limbiczne i odpowiada za: odbieranie informacji zmysłowych towarzyszących jedzeniu, wartościowanie jedzenia w kategorii nagrody oraz motywację do szukania i zdobywania pożywienia. Poza tym jest zaangażowany w procesy nauki i zapamiętywania [4]. Zarówno w obwodowym, jak i ośrodkowym działaniu obu tych układów istotną rolę pełnią peptydy produkowane w tkance tłuszczowej zwane adipocytokinami. Znaczny niedobór tkanki tłuszczowej występujący w jadłowstręcie psychicznym prawdopodobnie zaburza ich sekrecję, co może mieć istotne znaczenie dla etiopatogenezy tej choroby [5].

1.2. Tkanka tłuszczowa i adipocytokiny

U człowieka występują dwa typy tkanki tłuszczowej (adipose tissue - AT): brunatna (brown adipose tissue - BAT) i biała (white adipose tissue - WAT). BAT występuje głównie u płodów i noworodków, a u ludzi dorosłych niewielkie jej ilości można spotkać w okolicach pachowych, międzyłopatkowych, podłopatkowych, wokół nerek, kości i w regionie okołoaortalnym. Odpowiada ona za procesy termogenezy i wydatkowania energii. WAT ze względu na położenie anatomiczne klasyfikuje się, jako podskórną (subcutaneous adipose tissue - SAT) – położoną głównie w okolicy brzusznej i udowo-pośladkowej oraz trzewną (visceral adipose tissue - VAT) – wypełniającą puste przestrzenie pomiędzy narządami trzewnymi jamy brzusznej, śródpiersia oraz grup mięśniowych.

Ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej ulega zmianie w ciągu całego życia i wykazuje dymorfizm płciowy. W okresie przedpokwitaniowym dojrzewania ilość AT jest niewielka, ale stosunkowo większa u dziewczynek niż chłopców. W okresie dojrzewania obserwuje się znaczny wzrost masy tkanki tłuszczowej i jej przesuwanie się od obwodu do środka ciała w obu tych

grupach. U dziewcząt ten proces zatrzymuje się ok. 12 roku życia, a u chłopców trwa do okresu popokiwtaniowego. Ostatecznie w życiu dorosłym, w porównaniu z mężczyznami, kobiety mają więcej tkanki tłuszczowej położonej bardziej podskórnio (SAT) niż trzewnie (VAT) [6].

Przez długi czas uważano, że jedyną rolą AT jest gromadzenie i uwalnianie energii. Dopiero w 1994 roku, po odkryciu leptyny, wysunięto przypuszczenie, że może być ona organem endokrynnym [7]. Dalsze badania potwierdziły tę tezę i doprowadziło to do wyizolowania kolejnych jej produktów m.in. adiponektyny w 1996 roku [8] i rezystyny w 2001 roku [9]. Obecnie AT uważa się za aktywny organ endokrynną syntetyzujący liczne, biologicznie czynne peptydy zwane adipocytokinami czy adipokinami, które działają zarówno w obrębie samej tkanki tłuszczowej (działanie autokrynnie i parakrynnie), jak i na odległe narządy i tkanki (klasyczne działanie endokrynnie). Biorą one udział w: regulacji łaknienia, utrzymaniu równowagi energetycznej, metabolizmie węglowodanów i lipidów, insulinowrażliwości, procesach hemostazy, angiogenezy, utrzymywania ciśnienia tętniczego krwi oraz procesach immunologicznych i zapalnych.

Do biologicznie aktywnych białek produkowanych przez komórki tkanki tłuszczowej - adipocyty należą:

- cytokiny i białka związane z cytokinami: leptyna, czynnik martwicy nowotworów alfa (tumor necrosis factor - TNF- α), interleukina 6 (interleukin 6 - IL-6);
- białka związane z układem krzepnięcia: inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (plasminogen activator inhibitor 1 - PAI-1), czynnik tkankowy (tissue factor - TF);
- składowe dopełniacza i białka związane z układem dopełniacza: adiposyna, adiponektyna, białko stymulujące acylację (acylating stimulation protein - ASP);

- inne białka związane z układem odpornościowym: czynnik chemotaktyczny monocytów (monocyte chemotactic protein 1 - MCP-1);
- lipidy i białka związane z metabolizmem i transportem lipidów: lipaza lipoproteinowa (lipoprotein lipase - LPL), białko transportujące estry cholesterolu (cholesterol ester transfer protein - CETP), apolipoproteina E;
- enzymy związane z metabolizmem hormonów steroidowych: aromataza zależna od cytochromu p450, dehydrogenaza 17 β -hydroksysteroidowa (17 β HSD), dehydrogenaza 11 β -hydroksysteroidowa typu 1 (11 β HSD1);
- angiotensynogen - białko układu renina - angiotensyna;
- inne białka: rezystyna, apelina, wisfatyna.

Wśród receptorów ulegających ekspresji w komórkach tkanki tłuszczowej dotychczas rozpoznano następujące:

- receptory dla insuliny, glukagonu, hormonu wzrostu (growth hormone - GH), tyreotropiny (thyroid stimulating hormone - TSH), gastryny/cholecystokininy-B, peptydu glukagonopodobnego (glucagon like peptide - GLP);
- receptory typu 1 i 2 dla angiotensyny II (AT1 i AT2);
- receptory jądrowe dla glikokortykosteroidów, witaminy D, hormonów tarczycy, androgenów, estrogenów, progesteronu;
- receptory dla cytokin: leptyny, IL-6, TNF- α ;
- receptory dla katecholamin: β 1, β 2, β 3, α 1, α 2;
- receptory dla rezystyny [10].

Produkcja tak dużej liczby białek o wielorakich funkcjach oraz obecność receptorów wrażliwych na działanie substancji syntetyzowanych

w wielu innych narządach świadczą o ważnej roli, jaką tkanka tłuszczowa pełni dla prawidłowego funkcjonowania całego organizmu.

Poza różnicami anatomicznymi i płciowymi tkanki tłuszczowej interesujące są też różnice funkcjonalne i metaboliczne [11]. W VAT stwierdza się wyższe niż w tkance podskórnej wydzielanie wisfatyny, IL-6, PAI-1 i CETP oraz liczniejsze receptory glikokortykosteroidów, androgenów, AT1 i β 3-adrenergiczne, 11 β HSD-1. Hormony produkowane przez VAT są wydzielane do układu żyły wrotnej, skąd docierają bezpośrednio do wątroby wywierając większy wpływ na metabolizm ustroju. Produkty SAT takie jak leptyna są uwalniane do krwiobiegu ogólnego i mają prawdopodobnie szersze działanie. Co ciekawe, adiponektyna jest produkowana zarówno w VAT jak i SAT ze zmiennym stosunkiem zależnym prawdopodobnie od masy ciała i formy cząsteczki. Niektóre hormony takie jak rezystyna są wydzielane nie tylko przez adipocyty, ale głównie przez komórki zrębu tkanki tłuszczowej.

Ze względu na tę różnorodność w rozmieszczeniu, funkcji i sekrecji niektórzy badacze przypuszczają, że tkanka tłuszczowa nie jest jednorodnym narządem endokrynnym, ale grupą kilku podobnych, a jednak odmiennie działających narządów wydzielania wewnętrznego [11]. Inni natomiast uważają, że jest to w pełni zintegrowana jednostka endokrynną, a działanie adipocytokin uzupełnia się wzajemnie regulując złożone procesy metaboliczne [12]. Bezsporny pozostaje fakt, że tkanka tłuszczowa odgrywa kluczową rolę w regulacji metabolizmu w ustroju, a jej znaczenie endokrynnie jest wyraźnie widoczne w skrajnie różnych stanach, jakimi są otyłość czy jadłowstręt psychiczny [13].

1.2.1. Leptyna

Nazwa leptyny pochodzi od greckiego słowa *leptos*, co oznacza szczupły. Jest ona pierwszą opisaną adipocytokiną, a została zidentyfikowana

w 1994 roku, jako produkt genu *obese* u myszy [7]. U człowieka gen *OB* (homolog genu mysiego) jest zlokalizowany na 7 chromosomie (7q31.3) i składa się z 20 tysięcy par zasad tworzących 3 egzony i 2 introny. Leptyna jest zbudowana ze 167 aminokwasów o masie cząsteczkowej 16,7 kDa i strukturalnie podobna jest do klasycznych cytokin, takich jak np. IL-6 czy GM-CSF [14]. Głównym źródłem leptyny są dojrzałe adipocyty białej tkanki tłuszczowej podskórnej. W niewielkim stopniu może być także produkowana w łożysku, wątrobie, żołądku, mięśniach szkieletowych czy mózgu [15,16,17]. Stężenie leptyny u człowieka mieści się w zakresie kilku ng/ml i może zwiększać się wraz z rosnącą masą tkanki tłuszczowej, albo maleć gwałtownie w czasie stosowania diety z ograniczeniem kalorii i zmniejszaniem masy ciała [18]. U zdrowych osób jej stężenie jest proporcjonalne do masy ciała, wielkości dojrzałych komórek tkanki tłuszczowej i zawartości trójglicerydów [19]. Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu - największe jest między godziną 22.00 a 3.00 w nocy [20]. U kobiet stężenia leptyny we krwi są 2–3 razy wyższe niż u mężczyzn o takim samym wskaźniku masy ciała (body mass index - BMI), prawdopodobnie, dlatego że procentowo u kobiet występuje większa zawartość tkanki tłuszczowej w stosunku do całej masy ciała oraz więcej tkanki tłuszczowej podskórnej, która intensywniej wydziela leptynę niż tkanka trzewna [21].

Syntezę leptyny pobudzają: insulina, glikokortykosteroidy, TNF- α i estrogeny, obniżają natomiast: ekspozycja na zimno, aktywacja β 3-adrenergiczna, androgeny, wolne kwasy tłuszczowe, hormon wzrostu i agoniści aktywujący receptor γ proliferatora peroksysomów (peroxisome proliferator activated receptor γ - PPAR- γ) np. niektóre leki.

Uważa się, że działanie leptyny jest rozległe i obejmuje udział w ważnych procesach życiowych, a jej rolę w regulacji gospodarki energetycznej ustroju postulowano już w dwa lata po jej odkryciu [22].

Leptyna dostarcza informacji o stanie energetycznym ustroju do podwzgórza. Tam bierze udział w regulacji procesów głodu i sytości, hamując przyjmowanie pokarmu i stymulując termogenezę. Bezpośrednio wpływa na metabolizm węglowodanów i lipidów; w wątrobie hamuje glukoneogenezę, zwiększa transport glukozy do mięśni szkieletowych, obniża stężenie glukozy we krwi i poprawia insulinowrażliwość [23]. Pełni też funkcję lipostatyczną hamując syntezę triacylogliceroli i pobudzając oksydację lipidów.

Leptyna oddziałuje na oś podwzgórze–przysadka–gonady podtrzymując prawidłową sekrecję gonadotropin. Jest niezbędna do prawidłowego procesu dojrzewania i cyklu reprodukcyjnego, które są poważnie zaburzone w jadłowstręcie psychicznym [24].

Poza tym leptyna bierze także udział w regulacji ciśnienia tętniczego krwi, hematopoezie, reakcjach układu immunologicznego [25], gojeniu ran [26], angiogenezie, oraz osteogenezie [27].

Wrodzony brak leptyny (mutacja genu OB) u ludzi powoduje wzmożone łaknienie, a pobieranie pokarmu nie zmniejsza apetytu i prowadzi do śmiertelnej otyłości. Towarzyszy temu: hiperinsulinemia i insulinooporność, hiperlipidemia oraz zaburzenia neuroendokrynne takie jak hipogonadyzm hipogonadotropowy [28].

1.2.2. Receptory dla leptyny

Receptory dla leptyny (OB receptor – OB-R) kodowane są przez gen *diabetes* znajdujący się na 4 chromosomie i należą do nadrodziny receptorów cytokinowych klasy I [29]. U ludzi występuje co najmniej pięć izoform tego receptora powstających w wyniku alternatywnego składania transkryptu.

Izoformy te można podzielić na: długie (OB-Rb) i krótkie: (OB-Ra, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re).

OB-Rb jest formą funkcjonalną receptora dla leptyny i jest zbudowany ze 1162 aminokwasów. Występuje głównie w podwzgórzu, zwłaszcza w okolicy jądra łukowatego oraz w pniu mózgu. Poza ośrodkowym układem nerwowym (oun) znajduje się również w monocytach, limfocytach, komórkach śródbłonna, enterocytach i adipocytach [30]. Odpowiada za przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych aktywując szlak JAK-STAT3 [31].

Krótkie izoformy receptora takie jak OB-Ra czy OB-Rc występują we wszystkich narządach obwodowych, naczyniach krwionośnych oun oraz neuronach. Prawdopodobnie w ośrodkowym układzie nerwowym biorą udział w transporcie przez barierę krew - mózg [32].

Rozpuszczalna izoforma receptora dla leptyny (soluble OB receptor - sOB-R) jest zaangażowana w transport leptyny i reguluje jej aktywność w surowicy uzupełniając niedobór wolnej leptyny w krążeniu, zapobiegając jej degradacji i wydalaniu [33]. Stężenie tego receptora u osób zdrowych prawdopodobnie zależy od BMI i jest niskie w otyłości a rośnie w głodzeniu [34]. Ilekroć w przedstawianej pracy będzie mowa o receptora dla leptyny ma się na myśli tę właśnie jego formę.

1.2.3. Adiponektyna

Adiponektyna jest hormonem polipeptydowym zbudowanym z 247 aminokwasów o masie cząsteczkowej około 30 kDa, który w swojej budowie posiada sekwencje homologiczne do kolagenu typu VIII i X oraz do składowej dopełniacza C1q. Gen, którego produktem jest adiponektyna (apM1), zlokalizowany jest na 3 chromosomie (3q27), składa się z około 16 tysięcy par zasad i jest zbudowany z 3 eksonów [35]. Krążące we krwi cząsteczki adiponektyny łączą się ze sobą, tworząc trimery, które ulegają polimeryzacji

do homotrimerów (low molecular weight complex - LMW), heksamerów (middle molecular weight complex - MMW) i jeszcze większych oligomerów (high molecular weight complex - HMW) [36]. Najbardziej aktywna metabolicznie forma to HMW.

Źródłem adiponektyny są wyłącznie adipocyty białej tkanki tłuszczowej [37]. Jej stężenie we krwi wynosi od 2 do 30 µg/ml, co stanowi około 0,01% całkowitego białka osocza. Jest ono większe u kobiet niż u mężczyzn prawdopodobnie ze względu jej zwiększone wydzielanie pod wpływem estrogenów, a zmniejszone pod wpływem androgenów [38]. Poza tym u mężczyzn przeważa postać LWM - mniej aktywna metabolicznie, podczas gdy u kobiet HMW.

Syntezę i wydzielanie adiponektyny pobudzają: insulina, IGF-1, oraz agoniści receptora PPAR-γ, a hamują: TNF-α i agoniści receptora PPAR-α. Stwierdzono, że stężenie adiponektyny koreluje ujemnie z BMI, tłuszczową masą ciała, insuliną i frakcją LDL, a dodatnio ze stężeniem cholesterolu frakcji HDL. Poza tym jej poziom rośnie w głodzeniu a spada w otyłości [39].

Adiponektyna hamuje glukoneogenezę i zwiększa insulinowrażliwość. Bardzo korzystnie wpływa na gospodarkę lipidową, zmniejszając stężenie wolnych kwasów tłuszczowych i triglicerydów we krwi oraz zwiększając oksydację kwasów tłuszczowych. Przez wzrost zużycia energii i nasilenie procesów katabolicznych zmniejsza masę ciała. Jej brak powoduje insulinoporność, nietolerancję glukozy i hiperlipidemię, a jej podanie stymuluje glukoneogenezę i oksydację lipidów w wątrobie i mięśniach, a także hamowanie reakcji zapalnych [40]. Adiponektyna działa silnie przeciwzapalnie, głównie poprzez hamujący wpływ na fagocyty i promielomonocyty oraz zmniejszanie produkcji TNF-α w makrofagach [41]; przeciwdziała rozwojowi miażdżycy i stanom zapalnym naczyń, działając protekcyjnie na naczynia krwionośne dzięki efektowi wazodylatacyjnemu, przeciwzapalnemu oraz antyadhezyjnemu [42]. Poza tym bierze udział

w metabolizmie kostnym prawdopodobnie powodując supresję osteoklastów i aktywację osteoblastogenezy [43].

Adiponektyna działa za pośrednictwem dwóch receptorów błonowych (AdipoR1 i AdipoR2), które cechuje zróżnicowane powinowactwo do adiponektyny globularnej i pełnej. Każdy z nich posiada typowy układ 7 fragmentów przezbłonowych, odmiennych od części sprzęgającej z białkiem G. Receptory te występują w ośrodkowym układzie nerwowym i tkankach obwodowych takich jak mięśnie, wątroba, naczynia krwionośne [35]. Prawdopodobnie ko-receptorem dla adiponektyny jest T-kadheryna [44].

1.2.4. Rezystyna

Rezystyna jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 12,5 kDa, zbudowanym ze 114 aminokwasów, którego gen znajduje się na 19 chromosomie (19p13.2) i składa się z 2 tysięcy par zasad i czterech eksonów. Należy do protein bogatych w cysteinę i jest homologiczna do białek wydzielanych w trakcie procesów zapalnych [45]. Występuje w krążeniu w formie monomerów, ale także heksamerów, trimerów czy oligomerów [46]. U szczurów produkowana jest przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej, a u ludzi powstaje głównie w komórkach zrębu tkanki tłuszczowej, preadipocytach, makrofagach i mononuklearach krwi obwodowej [47]. U myszy bierze udział w procesach insulinooporności, stąd też pochodzi jej nazwa (oporność na insulinę = insulin resistance) [48]. Ludzka rezystyna jest homologiczna z mysią w 55%, jednak jej funkcja u człowieka nadal pozostaje w sferze badań [49]. Wiadomo, że stężenie rezystyny rośnie w otyłości, jest większe u kobiet niż mężczyzn i spada w trakcie głodzenia. Jej brak powoduje wzrost masy ciała i poprawę insulinooporności [50].

Rezystyna działa prozapalnie poprzez stymulację wydzielania cytokin produkowanych w makrofagach i monocytach. Bierze udział w patogenezie miażdżycy powodując proliferację i aktywację komórek śródbłonka i hamując relaksację naczyń [26]. Hamuje adipogenezę (liczbę i zawartość komórek) i przyspiesza cykl przemian kwasów tłuszczowych [51].

1.3. Ośrodkowa regulacja głodu i sytości

1.3.1. Regulacja homeostatyczna

Podwzgórze oraz wyodrębnione w jądrze łukowatym dwa funkcjonalne skupiska neuronów nazywane ośrodkami głodu i sytości pełnią główną rolę w utrzymaniu równowagi wewnętrznej w dostarczaniu i wydatkowaniu energii. Jest to miejsce działania wielu peptydów w tym adipocytokin, które dostarczają do ośrodków informacji o stanie energetycznym organizmu. Obwodowo produkowane substancje anoreksygeniczne takie jak leptyna informują o dodatnim bilansie energetycznym. W obrębie jądra łukowatego podwzgórza pobudzają one produkcję proopiomelanokortyny (proopiomelanocortin – POMC) i peptydu - transkryptu indukowanego przez kokainę-amfetaminę (cocaine and amphetamine - regulated transcript – CART), które prowadzą do zmniejszenia pobierania pokarmu i zwiększenia zużycia energii. Antagonistycznie do niej działają peptydy oreksygeniczne, które przekazują informację o ujemnym bilansie energetycznym, stymulują neurony jądra łukowatego podwzgórza do produkcji neuropeptydu Y (neuropeptide Y – NPY) i białka *aeguti* (aeguti related protein – AGRP). Substancje te są najsilniejszymi stymulatorami jedzenia i hamują zużycie energii. Układem wykonawczym dla ośrodków głodu i sytości jest między innymi układ autonomiczny, który zwrotnie reguluje metabolizm poprzez wpływ na zużycie energii w mięśniach szkieletowych czy wątrobie.

Jądro łukowate ma liczne połączenia z jądrem pasma samotnego w obrębie pnia mózgu, bocznym podwzgórzem, jądrem przykomorowym, brzuszno-przyśrodkowym i grzbietowo-bocznym [52]. Te obszary mózgu są również miejscem działania niektórych spośród adipocytokin, a także innych substancji o profilu anoreksy- lub oreksygenicznym zaangażowanych w regulację jedzenia.

Prawidłowo funkcjonujące mechanizmy homeostatyczne zapewniają zdrowym osobom utrzymywanie masy ciała na stałym poziomie, mimo zmiennej ilości dostarczanej i zużywanej codziennie energii.

1.3.2. Regulacja nie-homeostatyczna

Często niezależnie od stanu energetycznego ustroju podejmujemy decyzję i działania zmierzające do zjedzenia jakiegoś produktu lub rezygnacji z niego. Czynniki inne niż potrzeby metaboliczno-energetyczne wpływają na zachowania związane z jedzeniem i dokonywane wybory. Pożywienie dostarcza silnych bodźców wzrokowych, smakowych, węchowych, które mogą przewyższać sytość i motywować do jedzenia. Ma też ono właściwości związane z odczuwaniem przyjemności i może stanowić nagrodę, co wpływa na apetyt niezależnie od zapotrzebowania energetycznego. Zachowania związane z jedzeniem wiążą się także z dotychczasowym doświadczeniem, emocjami i pamięcią.

W dzisiejszych czasach jedzenie jest łatwo dostępne, smaczne i niedrogi, a jego zdobywanie nie wymaga dużych nakładów energii. Z drugiej strony w krajach rozwijających się promowana jest szczupła sylwetka, zdrowy tryb życia i aktywność fizyczna. Te zmieniające się warunki środowiska wymagają zaadaptowania się do nich, a związane z tym nie-homeostatyczne mechanizmy warunkujące model odżywiania są przetwarzane w ośrodkowym układzie nerwowym, głównie w strukturach korowo-

- limbicznych takich jak kora przedczołowa, jądro półleżące, brzuszne pole nakrywki, ciało migdałowate czy jądro ogoniaste.

Pomiędzy podwzgórzem a układem korowo-limbicznym znajdują się liczne połączenia nerwowe, a te same substancje informujące o stanie energetycznym ustroju działają na obszary mózgu związane z regulacją homeostatyczną jak i nie-homeostatyczną, co wskazuje na wzajemne powiązanie tych dwóch układów [53].

1.4. Ośrodkowe działanie adipocytokin

1.4.1. Leptyna i jej receptory

Leptyna odgrywa bardzo ważną rolę w regulacji homeostatycznych mechanizmów odpowiedzialnych za stan energetyczny ustroju. Jak już wspomniano pobudza ona wydzielanie neuropeptydów zmniejszających łaknienie takich jak POMC czy CART w neuronach drobnokomórkowych jądra łukowatego podwzgórza. Swoją dużą aktywność biologiczną zawdzięcza jednoczesnemu hamowaniu sekrecji substancji pobudzających łaknienie i zmniejszających zużycie energii: NPY i AGRP [54]. Receptory leptyny zlokalizowane są także w innych ważnych dla tego procesu strukturach podwzgórza, takich jak jądro przykomorowe, brzuszno-przyśrodkowe, boczne oraz pień mózgu [55]. Prawdopodobnie tam leptyna wpływa na sekrecję innych peptydów ważnych dla procesów odżywiania, np.: pobudzając wydzielanie innych hormonów anoreksygenicznych, takich jak kortykoliberyna (corticotropin-releasing hormone – CRH) czy tyreotropina (thyrotropin-releasing hormone – TRH) a hamując oreksygeniczny hormon melanotropowy (melanin-concentrating hormone – MCH) lub oreksyna (orexin – OX).

W kilku badaniach wykazano, że leptyna oddziałuje także bezpośrednio na struktury układu korowo-limbicznego. Bezpośrednio wpływa na neurony jądra półleżącego [56], a receptory dla leptyny są obecne m.in. w brzusznej połaci nakrywy, ciele migdałowatym [57], hipokampie i korze przedczołowej [5]. Na modelach zwierzęcych dowiedziono, że leptyna może modulować neuroprzebieżność dopaminergiczną, glutaminergiczną i serotonergiczną, a efekty tych działań u ludzi są obecnie przedmiotem badań.

1.4.2. Adiponektyna

Ośrodkowe działanie adiponektyny i jej wpływ na masę ciała przez długi czas budziły kontrowersje. Początkowo sądzono, że adiponektyna nie przekracza bariery krew-mózg, a jej działanie ogranicza się do obwodowej regulacji metabolizmu. W ostatnich latach wykazano jednak obecność jej mniejszych form głównie trimerów i LMW w płynie mózgowo rdzeniowym [58], a także zlokalizowano jej receptory w wielu miejscach mózgu [59]. Postuluje się, że adiponektyna może przenikać przez barierę krew-mózg w miejscach osłabionej szczelności, stąd duże stężenie jej receptorów zlokalizowane jest okołokomorowo. Adiponektyna prawdopodobnie działa jak hormon anoreksygeniczny. Jej podanie dokomorowo powoduje zmniejszenie masy ciała przez wzrost zużycia energii i katabolizm lipidów [60], poza tym poprawia insulinowrażliwość i hamuje apetyt [61]. Jak dotąd wykazano bardzo wysoką ekspresję receptorów AdipoR1 i AdipoR2 w jądrze przykomorowym podwzgórza, ciele migdałowatym, w okolicach okołokomorowych i w korze przedczołowej mózgu, co świadczy o jej udziale w ośrodkowej regulacji głodu i sytości [62].

1.4.3. Rezystyna

Jak dotąd pojawiło się niewiele badań na temat ośrodkowego działania rezystyny, a większość danych pochodzi z badań na zwierzętach. U myszy wykryto ekspresję rezystyny w jądrze łukowatym podwzgórza, głównie w okolicy neuronów POMC oraz w przysadce. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że rezystyna może wpływać na neuroprzebieżność dopaminergiczną i noradrenergiczną, hamować układ autonomiczny i w taki sposób wpływać na gospodarkę energetyczną ustroju. [63].

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Adipocytokiny biorą udział w homeostatycznej regulacji jedzenia, ale udowodniono też, że wpływają na struktury mózgu odpowiedzialne za procesy nie-homeostatycznej regulacji jedzenia - emocjonalne, motywacyjne, poznanie, pamięć i wartościowanie. Mała zawartość tkanki tłuszczowej u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym może zaburzać ich produkcję. Nieprawidłowe stężenie leptyny, rezystyny czy adiponektyny może mieć istotne znaczenie dla etiopatogenezy jadłowstrętu psychicznego i obecności niektórych objawów psychopatologicznych pojawiających się w przebiegu tej choroby, takich jak: zaburzenia łaknienia, zwiększona aktywność ruchowa, obniżony nastrój, obsesyjne myśli czy kompulsyjne zachowania, zaburzenia postrzegania własnego ciała, nieprawidłowe przekonania dotyczące jedzenia. Hormonem o najlepiej udokumentowanym udziale w regulacji zarówno obwodowej jak i ośrodkowej homeostazy energetycznej organizmu jest leptyna.

W ostatnim czasie dużo uwagi poświęca się adiponektynie i rezystynie, a ich udział w procesach regulacji głodu i sytości jest wciąż badany. Do tej pory pojawiło się wiele badań dotyczących fizjologicznego znaczenia adipocytokin u ludzi zdrowych oraz zaburzeń sekrecji i powikłań ogólnoustrojowych

wynikających z ich nadmiaru lub niedoboru u osób otyłych. Niewiele jednak uwagi poświęcono przeciwnemu stanowi, jakim jest jadłowstręt psychiczny. Najwięcej badań dotyczy leptyny, nieco mniej adiponektyny i tylko kilka poświęcono rezystynie. Badania te przeprowadzone zostały na niewielkiej liczbie osób, zazwyczaj dotyczą dorosłych kobiet, a pomiarów stężeń adipocytokin dokonywano w większości prac w ostrej fazie choroby. Przedstawione poniżej badanie jest nowatorskie, ponieważ jest badaniem longitudinalnym, a pomiaru stężeń leptyny, receptorów rozpuszczalnych dla leptyny, adiponektyny i rezystyny dokonano u 30 dziewcząt w wieku adolescencyjnym (11-18 rż.), uwzględniając stopień zaawansowania choroby i leczenie, a co za tym idzie różną zawartość tkanki tłuszczowej. Badano chore w stanie wyniszczenia i po normalizacji masy ciała, porównując je z nastoletnimi osobami zdrowymi. Po raz pierwszy zwrócono też uwagę na związek nieprawidłowych stężeń adipocytokin z objawami psychopatologicznymi jadłowstrętu psychicznego.

Celem pracy było:

1. Porównanie stężeń leptyny, rezystyny, adiponektyny, receptorów dla leptyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym i osób z grupy kontrolnej.
2. Ocena poziomu wybranych adipocytokin u chorych w zależności od stadium choroby i leczenia – w stanie skrajnego wyniszczenia i w stanie prawidłowego odżywienia, po uzyskaniu odpowiedniego dla wieku BMI.
3. Ocena nasilenia zaburzeń jedzenia, depresji, obsesji i kompulsji u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym przy minimalnej masie ciała i po normalizacji masy ciała i porównanie z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej.
4. Poszukiwanie korelacji pomiędzy stężeniami wybranych adipocytokin a badanymi objawami psychopatologicznymi choroby.

3. METODOLOGIA

3.1. Charakterystyka badania

Początkowo do badania zrekrutowano 70 pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (AN) hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w Poznaniu i 30 zdrowych dziewcząt dobranych odpowiednio pod względem wieku i wzrostu (grupa kontrolna - GK). Wykonano u nich: pediatryczne badanie przedmiotowe, badanie psychiatryczne oraz badania laboratoryjne. Na tej podstawie wykluczono obecność chorób psychicznych somatycznych. U chorych podczas pierwszych dni hospitalizacji, w stanie znacznego niedoboru masy ciała (ANp) pobrano na czczo około 15 ml krwi w celu oznaczenia stężenia adipocytokin, wykonano pomiary antropometryczne i testy psychometryczne. Tylko 30 spośród zrekrutowanych pacjentek ukończyło leczenie szpitalne, osiągając odpowiednią dla wieku i wzrostu masę ciała (ANw) i tej grupie dziewcząt ponownie pobrano krew w celu oznaczenia poziomu adipocytokin, wykonano testy psychometryczne i pomiary antropometryczne. Te same badania wykonano u dziewcząt z GK. Pobraną na czczo w godzinach porannych (7.00-8.00) krew na miejscu odwirowywano, a surowicę rozdzielono do probówek typu eppendorf i zamrożono w temperaturze -20° C do czasu wykonania oznaczeń. Wykonano następujące badania laboratoryjne: OB, morfologia, próby wątrobowe, kreatynina, mocznik, glukoza, insulina, hormony tarczycy, sód i potas. Wszystkie dziewczęta zostały zważone i zmierzone, następnie wyliczono dla nich wskaźnik BMI. Wykonywanym testami psychometrycznymi były: Skala Depresji Becka (Beck Depression Inventory -

BDI), Kwestionariusz Postaw wobec Jedzenia (Eating Attitude Test-26 - EAT-26) oraz Dziecięca Skala Zaburzeń Obsesyjno-Kompulsyjnych Yale-Brown (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale - YBOCS).

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, a finansowane było ze środków Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (NN 402 467 940).

3.2. Badane grupy

3.2.1. Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym (AN - ANp i ANw)

Do badania przystąpiło 70 pacjentek z jadłowstrętem psychicznym hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w Poznaniu w latach 2008-2010. Wszystkie chore i ich opiekunów prawnych poinformowano o przebiegu badania i uzyskano od nich pisemną zgodę. Jadłowstręt psychiczny rozpoznano zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Zaburzeń Psychiczych ICD-10 (ICD-10) i klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-IV).

Warunkiem uczestnictwa w badaniu były wartości BMI przy przyjęciu poniżej 15 kg/m² i wzrost o co najmniej 3 kg/m² w procesie leczenia. Ponad połowa pacjentek nie ukończyła leczenia szpitalnego i nie uzyskała wartości BMI odpowiedniej dla wieku, co było jednoznaczne z wykluczeniem ich z badania. Wyłączono również chore ze współtowarzyszącymi chorobami somatycznymi.

Ostatecznie w badaniu wzięło udział 30 pacjentek. Przebywały one na oddziale średnio 10,8 ± 1,4 tygodni. W tym czasie były poddane leczeniu, które obejmowało: psychoedukację, oddziaływania behawioralno

-poznawcze, terapię rodzinną oraz, w szczególnych przypadkach, farmakoterapię.

Średni wiek pacjentek biorących udział w badaniu wynosił $15,6 \pm 2,3$ lata, a wzrost $1,62 \pm 0,1$ m. Masa ciała przy przyjęciu w stanie wyniszczenia, w grupie ANp wynosiła $38,5 \pm 4,2$ kg, a tuż przed planowanym wypisem, po uzyskaniu minimalnej dla wieku i wzrostu masy ciała (ANw) $46,4 \pm 4,6$ kg. BMI wynosiło odpowiednio $14,4 \pm 0,9$ kg/m² i $17,6 \pm 0,9$ kg/m².

3.2.2 Grupa kontrolna (GK)

Grupę kontrolną stanowiło 30 dziewcząt z Gimnazjum im. Noblistów Polskich w Swarzędzu, dobranych odpowiednio pod względem wieku ($15,3 \pm 1,5$ lat) i wzrostu ($1,64 \pm 0,04$ m). Uzyskano zgodę rodziców i badanych osób. Na podstawie zebranego wywiadu, badania przedmiotowego i badań laboratoryjnych wykluczono wszystkie osoby z podejrzeniem choroby somatycznej i psychicznej. Średnia masa ciała w tej grupie badanych wynosiła $53,8 \pm 11,0$ kg, a BMI $19,1 \pm 5,2$ kg/m².

3.3. Oznaczanie adipocytokin

Pomiaru stężeń adipocytokin dokonano w Zakładzie Biochemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej Katedry Chemii i Biochemii Klinicznej kierowanej przez Prof. dr hab. Lech Torlińskiego.

Stężenie leptyny, receptorów rozpuszczalnych dla leptyny, adiponektyny i rezystyny w surowicy mierzono metodą immunoenzymatyczną (ELISA), przy użyciu zestawu odczynników firmy R&D Systems (Minneapolis, Minnesota, USA) i czytników mikro płytki SunriseTM (Tecan Group Ltd., Männedorf, Switzerland). Czułość analityczna wynosiła: dla leptyny - $7,8$ pg/ml, dla sOB-R -- $0,057$ ng/ml, dla adiponektyny – $0,246$ ng/ml a dla rezystyny - $0,026$ ng/ml.

Procedurę przeprowadzono zgodnie z zaleceniami producenta testu, uzyskując średnią z dwóch pomiarów. Współczynniki zmienności wewnątrzseryjnej dla leptyny, sOB-R, adiponektyny i rezystyny wynosił odpowiednio 1,7 - 2,1%; 2,2 - 3,6%; 3,8 - 4,0% i 3,34 - 4,4%. Współczynnik zmienności międzysesyjnej wynosił dla leptyny 2,6 - 2,9%, dla sOB-R 3,4 - 4,7%, dla adiponektyny 4,3 - 5,8% a dla rezystyny 4,9 - 6,3%.

Tabela 1. Współczynniki zmienności wewnątrz- i międzysesyjnej oraz czułość analityczna badanych adipocytokin.

	Współczynnik zmienności wewnątrzseryjnej.	Współczynnik zmienności międzyseryjnej.	Czułość analityczna
Adiponektyna	3,8-4,0 %	4,3-5,8 %	0,246 ng/ml
Rezystyna	3,3-4,4 %	4,9-6,3 %	0,026 ng/ml
Leptyna	1,7-2,1 %	2,6-2,9 %	7,8 pg/ml
sOB-R	2,2-3,6 %	3,4-4,7 %	0,057 ng/ml

3.4. Zastosowane kwestionariusze

3.4.1. Skala Depresji Becka (Beck Depression Inventory – BDI)

Skala Depresji Becka (BDI) [64] służy do subiektywnej oceny nasilenia objawów depresji. Składa się ona z 21 stwierdzeń dotyczących ostatniego tygodnia. Odpowiedziom przypisuje się punktację od 0 do 3 i sumuje. Punkty odcięcia to: <11 – brak depresji, 12-26 łagodne nasilenie depresji, 27-49 umiarkowane nasilenie, > 50 ciężka depresja.

3.4.2. Kwestionariusz Postaw wobec Jedzenia (Eating Attitude Test-26 – EAT-26)

Kwestionariusz Postaw wobec Jedzenia (EAT-26) [65] jest narzędziem screeningowym oceniającym ryzyko wystąpienia zaburzeń jedzenia. Składa się z 26 pytań tworzących 3 podskale oceniające wzorce zachowań związanych z jedzeniem:

1. Dieta;
2. Objawy bulimiczne i skupienie na jedzeniu;
3. Kontrola spożywanych pokarmów.

Zadaniem osoby badanej jest ustosunkowanie się do poszczególnych stwierdzeń na skali: - zawsze - bardzo często – często – czasem – rzadko - nigdy, ocenianych odpowiednio: 3 (zawsze), 2 (bardzo często), 1 (często), 0 (czasem, rzadko, nigdy). Wynik powyżej 20 wskazuje na możliwość występowania zaburzeń jedzenia, a im większa liczba punktów w tym bardziej nasilone objawy.

3.4.3. Dziecięca Skala Zaburzeń Obsesyjno-Kompulsyjnych Yale-Brown (Children's Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale - YBOCS).

YBOCS [66] służy do oceny rodzaju i nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych i składa się z listy objawów obsesji, kompulsji i 10 itemów oceniających ich nasilenie. Lista objawów obsesyjnych daje możliwość oceny ich treści i ustalenia, które z nich są kluczowe i kiedy występowały (obecnie/ w przeszłości). Podobną funkcję pełni lista objawów kompulsyjnych. W drugiej części oceniany jest stopień nasilenia obsesji/kompulsji w skali od 0 (brak) do 4 (skrajnie ciężkie). Odpowiada się w niej na pytania dotyczące:

1. Czasu poświęcanemu obsesjom lub kompulsjom;
2. Dezorganizującego wpływu objawów na funkcjonowanie;
3. Negatywnego wpływu na samopoczucie;
4. Stawianego oporu;
5. Stopnia kontroli nad objawami.

Ogólny wynik od 0 do 7 wskazuje na brak zaburzenia lub postać subkliniczną, 8-15 łagodne nasilenie choroby, 16-23 umiarkowane, 24-31 ciężkie i 32-40 skrajnie ciężkie.

3.5. Obliczenia statystyczne

Wyniki badań opracowano posługując się licencjonowanymi wersjami programu Statistica ver. 8 i SPSS ver. 20.

Dla wszystkich zmiennych policzono średnią, medianę, odchylenie standardowe, wartości minimalne i maksymalne.

Istotność różnic pomiędzy badanymi zmiennymi obliczono testem Manna-Whitneya, testem Wilcoxon'a oraz t-studenta dla zmiennych powiązanych i niepowiązanych. Zgodność z rozkładem normalnym sprawdzano testem Shapiro-Wilka.

Wartości stężeń adipocytokin oraz współczynnika adipocytokina/BMI przedstawiono graficznie za pomocą wykresów skrzynkowych, a wyniki uzyskane w testach psychometrycznych wykresami słupkowymi.

Korelacje pomiędzy stężeniami adipocytokin a objawami psychopatologicznymi badano testem korelacji Spearmana, a dla korelacji istotnych statystycznie sporządzono wykresy rozrzutu.

4. WYNIKI BADAŃ

4.1. Charakterystyka badanych

Wiek pacjentek z AN wynosił $15,6 \pm 2,3$ lata i nie różnił się istotnie statystycznie od wieku osób z GK – $15,3 \pm 1,5$ lat ($p=0,49$), podobnie jak i wzrost $1,62 \pm 0,1$ vs. $1,64 \pm 0,04$ m ($p=0,14$). Masa ciała w grupie ANp wynosiła $38,5 \pm 4,2$ kg i różniła się istotnie statystycznie od masy ciała

mierzonej po zakończeniu leczenia w grupie ANw – $46,4 \pm 4,6$ kg ($p=0,00$). Wartości BMI w grupie ANp wynosiły $14,4 \pm 0,9$ kg/m², a w grupie ANw $17,6 \pm 0,9$ kg/m² ($p=0,00$). Masa ciała w GK wynosiła, a $53,8 \pm 11,0$ kg, a BMI $19,1 \pm 5,2$ kg/m².

Tabela 2. Średni wiek, waga, wzrost i BMI wraz z odchyleniem standardowym (SD) w badanych grupach.

	ANp	ANw	GK
Wiek [lata]	15,6±2,3		15,3±1,5
Waga [kg]	38,5±4,2	46,4±4,6	53,8±11,0
Wzrost [m]	1,62±0,1		1,64±0,04
BMI [kg/m ²]	14,4±0,9	17,6±0,9	19,1±5,2

4.2. Stężenia adipocytokin w badanych grupach.

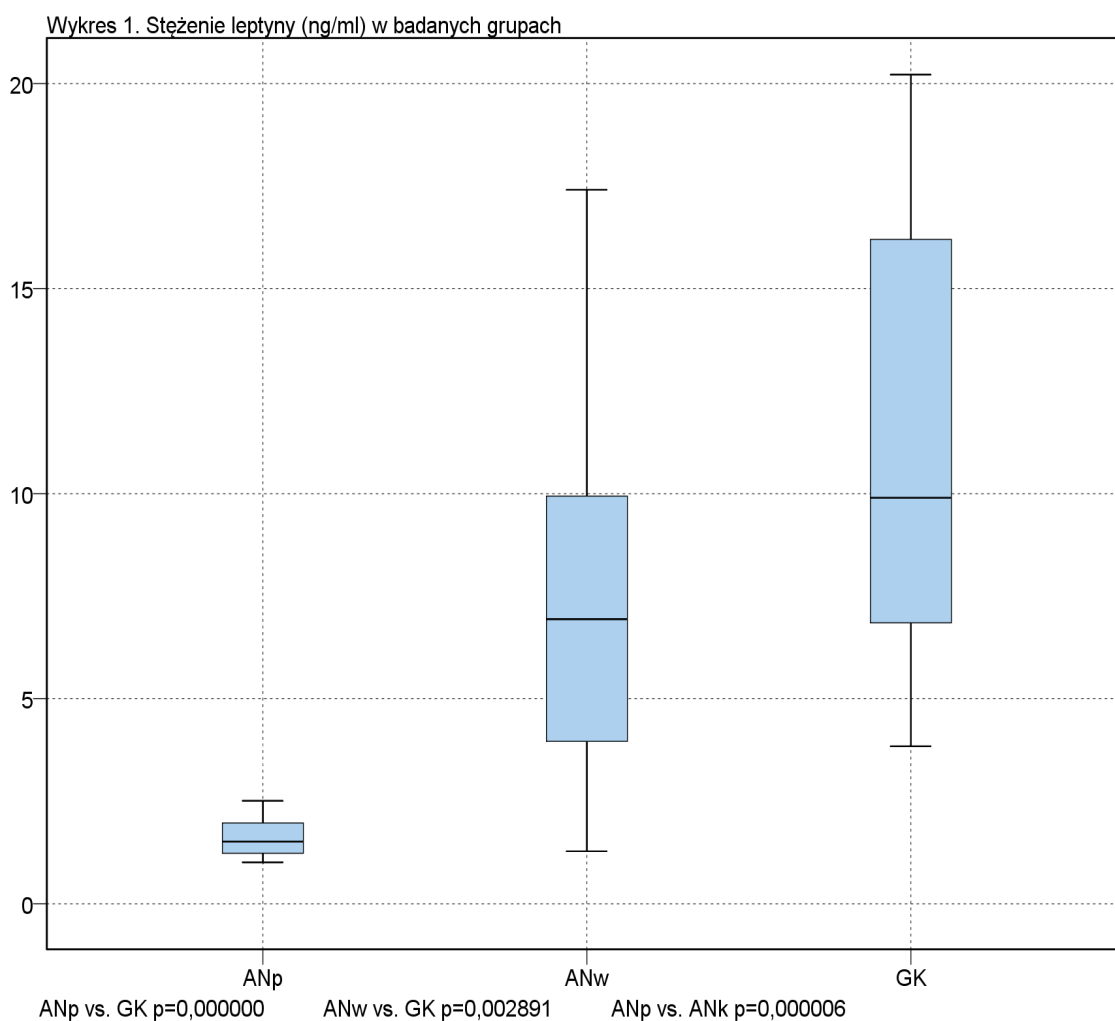
Tabela 3. Średnie stężenia adipocytokin wraz z odchyleniami standardowymi (SD) w badanych grupach.

	ANp	ANw	GK
Leptyna (ng/ml)	1,86±1,14	7,46±4,65	13,82±10,82
Receptory dla leptyny (ng/ml)	44,24±10,20	35,12±8,40	24,10±5,77
Adiponektyna (µg/ml)	14,97±6,74	20,35±7,12	11,65±4,58
Rezystyna (ng/ml)	8,69±2,83	8,12±1,42	12,59±3,59

Tabela 4. Istotność statystyczna różnic pomiędzy średnimi stężeniami adipocytokin w badanych grupach.

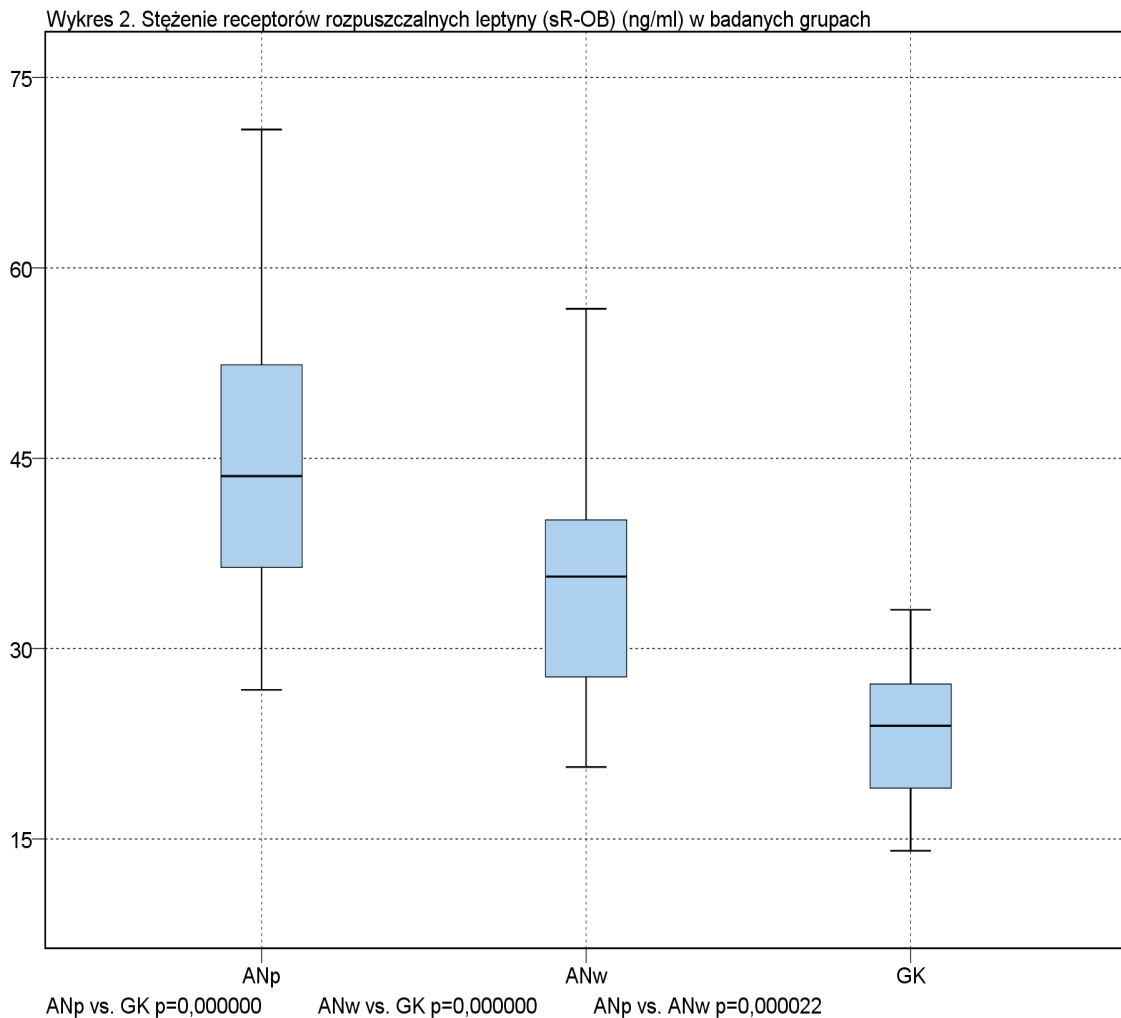
	ANp vs. GK	ANw vs. GK	ANp vs. ANw
Leptyna	p=0,00	p=0,00	p=0,00
Receptory	p=0,00	p=0,00	p=0,00
Adiponektyna	p=0,05	p=0,00	p=0,01
Rezystyna	p=0,00	p=0,00	p=0,20

4.2.1 Leptyna



Stężenie leptyny w GK wynosiło $13,82 \pm 10,82$ ng/ml. U pacjentek z AN było istotnie niższe zarówno w stanie niedoboru masy ciała (ANp), jak i po jej normalizacji (ANw) i wynosiło odpowiednio $1,86 \pm 1,14$ ng/ml przy $p=0,00$ i $7,46 \pm 4,65$ ng/ml przy $p=0,00$.

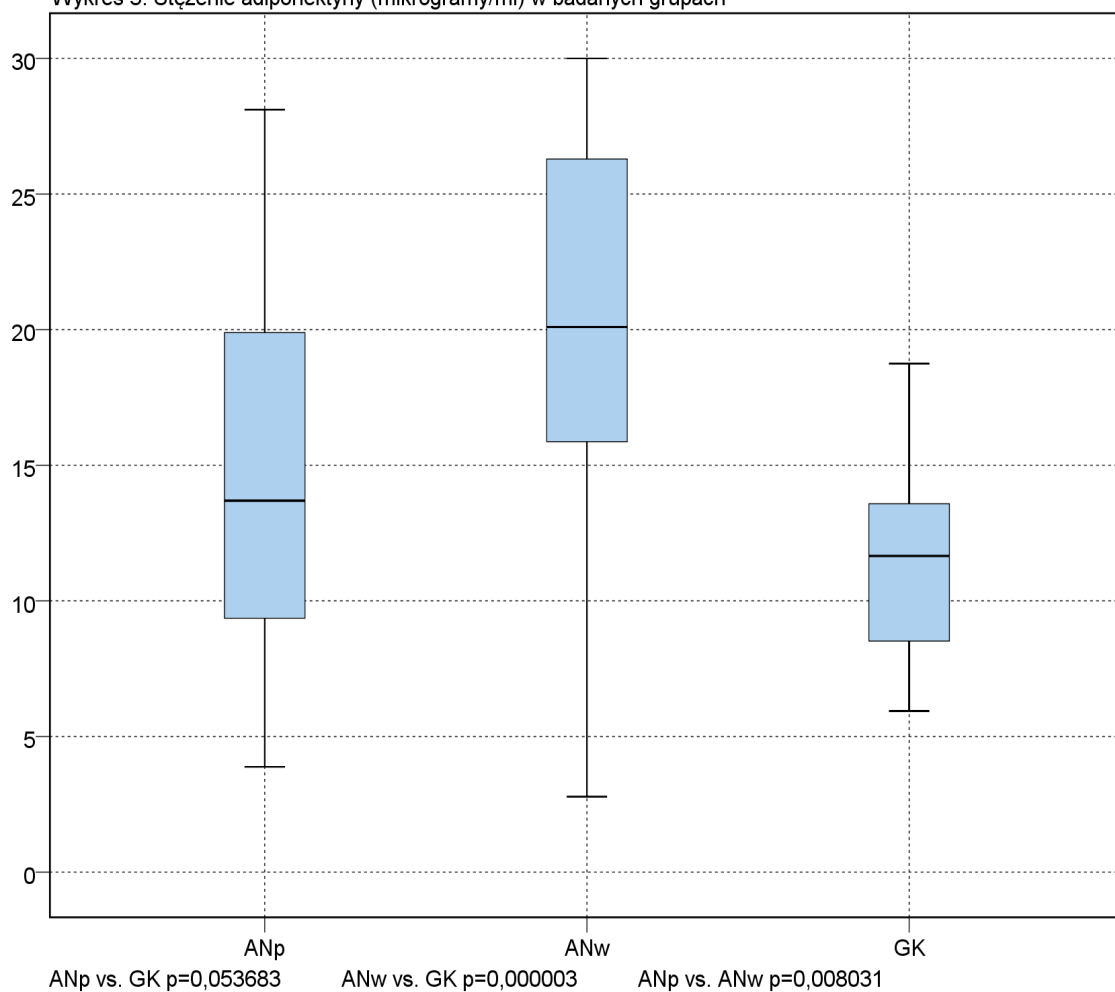
4.2.2. Receptory dla leptyny (sR-OB)



Stężenie receptorów rozpuszczalnych dla leptyny (sOB-R) w grupie ANp wynosiło $44,24 \pm 10,20$ ng/ml, a po normalizacji masy ciała (ANw) $35,12 \pm 8,40$ ng/ml. Wartości te okazały się istotnie wyższe od stężenia mierzonego w GK – $24,10 \pm 5,77$ ng/ml ($p=0,00$ dla wszystkich zależności).

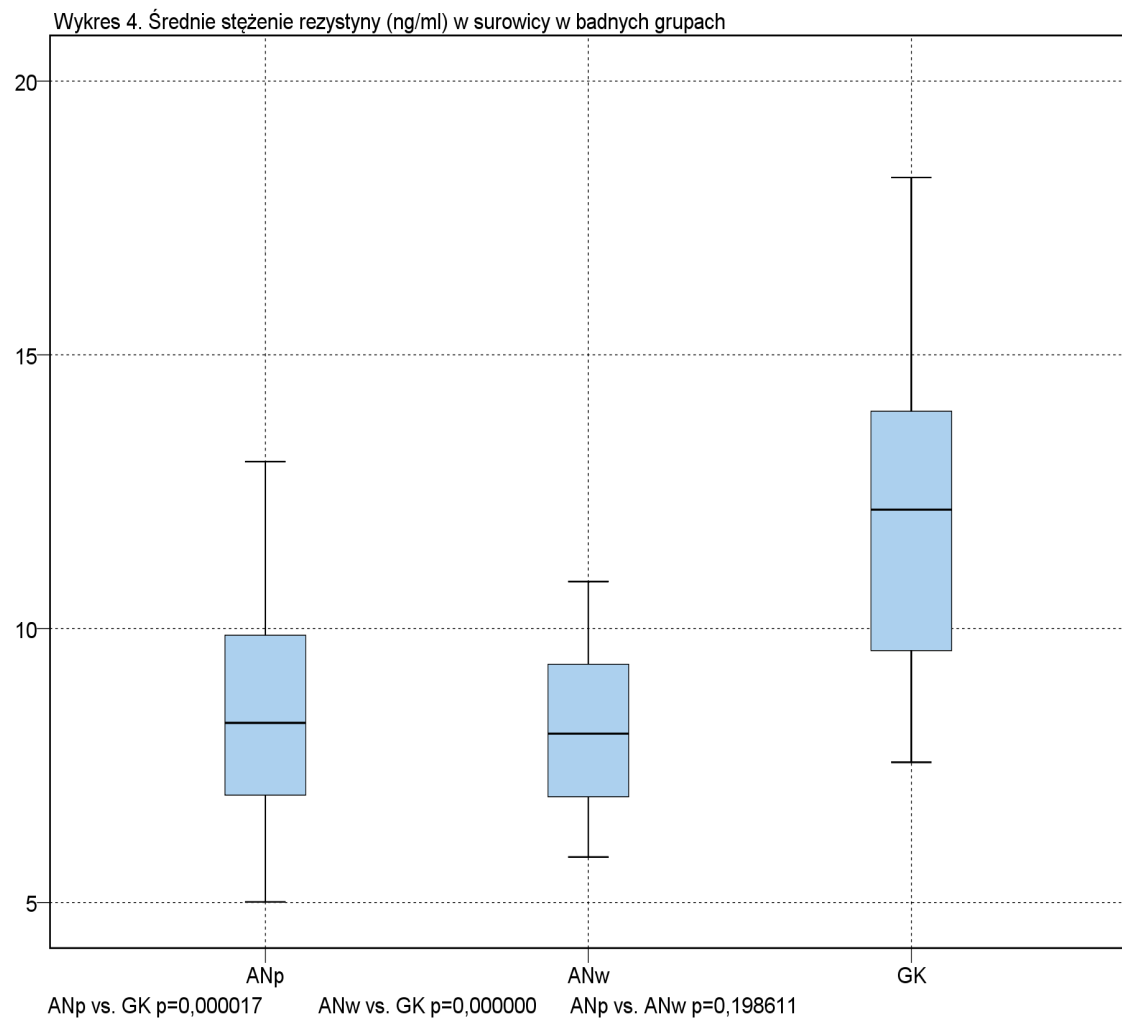
4.2.3. Adiponektyna

Wykres 3. Stężenie adiponektyny (mikrogramy/ml) w badanych grupach



Stężenie adiponektyny w grupie ANp okazało się być wyższe od wartości oznaczonych w GK - $11,65 \pm 4,68 \mu\text{g/ml}$ i wynosiło $14,97 \pm 6,74 \mu\text{g/ml}$ przy $p=0,05$. Po normalizacji masy ciała u chorych (ANw) stężenie adiponektyny wynosiło $20,35 \pm 7,12 \mu\text{g/ml}$ i istotnie statystycznie różniło się od stężenia w grupie ANp ($p=0,01$) i GK ($p=0,00$).

4.2.4. Rezystyna



Stężenie rezystyny wynosiło odpowiednio w grupie ANp $8,69 \pm 2,83$ ng/ml, a w ANw $8,12 \pm 1,42$ ng/ml, różnica nie była istotna statystycznie ($p=0,20$). Stężenie rezystyny w GK wynosiło $12,59 \pm 3,59$ ng/ml i było znacząco wyższe niż w obu badanych grupach pacjentek ANp ($p=0,00$) i ANw ($p=0,00$).

4.3. Adipocytokin w przeliczeniu na BMI

4.3.1. Korelacje adipocytokin z BMI

Tabela 5. Korelacje stężeń adipocytokin z BMI w badanych grupach

BMI	Leptyna		Rec. dla leptyny		Adiponektyna		Rezystyna	
	R=	p=	R=	p=	R=	p=	R=	p=
GK	0,74	0,00	-0,36	0,05	<u>-0,34</u>	<u>0,06</u>	0,38	0,04
AN	0,69	0,00	-0,31	0,02	0,26	0,04	0,04	0,82

W grupie kontrolnej zaobserwowano dodatnią statystycznie istotną korelację pomiędzy BMI a poziomem leptyny ($R=0,74$; $p=0,00$) oraz BMI i poziomem rezystyny ($R=0,38$; $p=0,04$). Poza tym stwierdzono ujemną statystycznie istotną korelację pomiędzy BMI a stężeniem receptorów rozpuszczalnych dla leptyny ($R=-0,36$; $p=0,05$).

Istotność statystyczna dla korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a BMI w tej grupie badanych (GK) była nieznacznie wyższa od oczekiwanej ($p<0,05$) i wynosiła $p=0,06$ przy współczynniku korelacji $R= -0,34$.

U pacjentek z AN stwierdzono istotną statystycznie korelację dodatnią pomiędzy BMI a poziomem leptyny ($R=0,68$; $p=0,00$), BMI a stężeniem adiponektyny ($R=0,26$; $p=0,04$) oraz ujemną pomiędzy BMI a poziomem receptorów dla leptyny ($R= -0,31$; $p=0,02$). Nie uzyskano korelacji istotnej statystycznie w grupie AN pomiędzy BMI a stężeniem rezystyny.

Tabela 6. Średnie stężenia adipocytokin w przeliczeniu na BMI i ich odchylenia standardowe (SD) w badanych grupach.

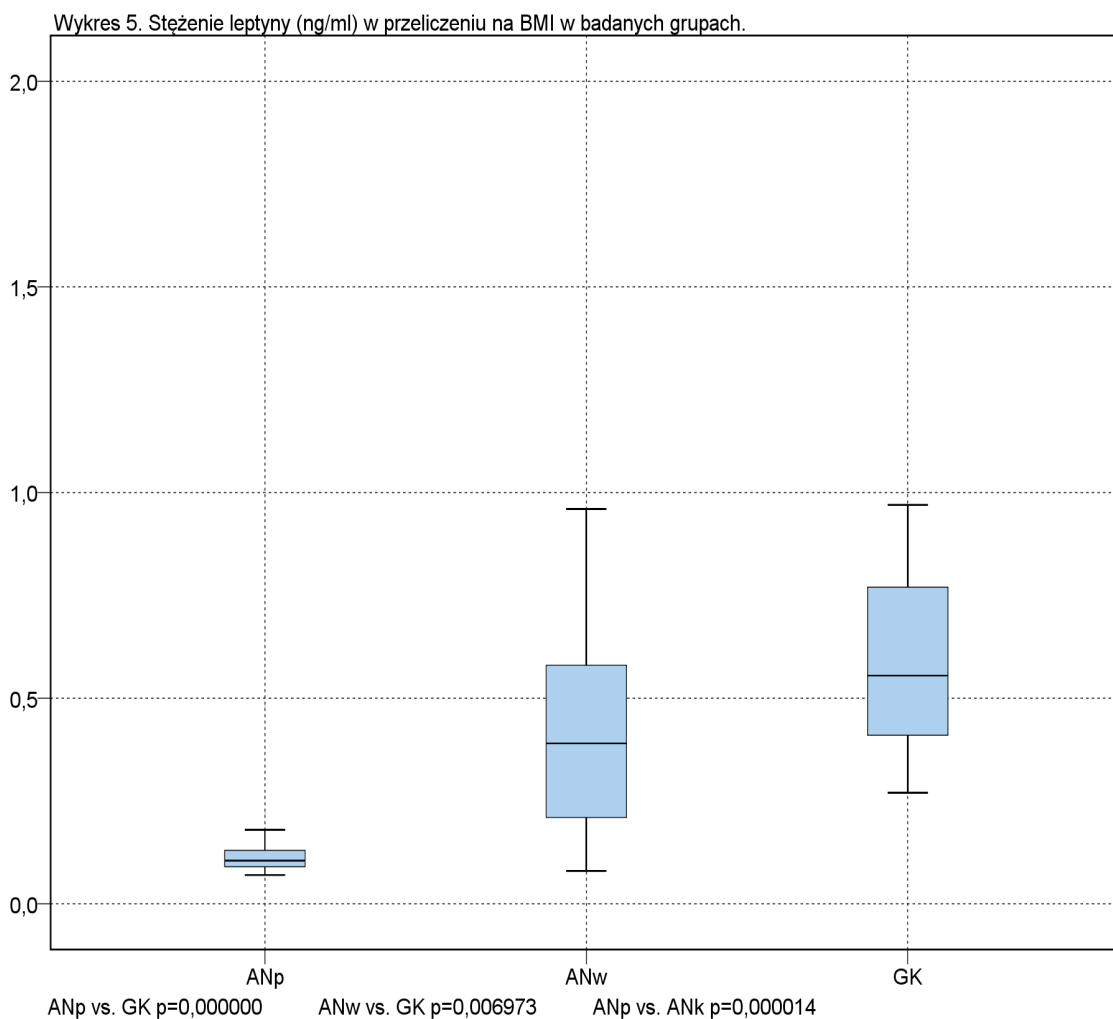
	ANp	ANw	GK
Leptyna (ng/ml)/BMI	0,13±0,08	0,42±0,26	0,65±0,36
Receptory dla leptyny(ng/ml)/BMI	3,07±0,70	2,0±0,47	1,27±0,42
Adiponektyna (µg/ml)/BMI	1,05±0,5	1,16±0,41	0,62±0,29
Rezystyna (ng/ml)/BMI	0,62±0,19	0,46±0,08	0,64±0,18

Tabela 7. Istotność statystyczna różnic średnich stężeń adipocytokin w przeliczeniu na BMI w badanych grupach.

	ANp vs. GK	ANw vs. GK	ANp vs. ANw
Leptyna/BMI	p=0,00	p=0,01	p=0,00
Receptory/BMI	p=0,00	p=0,00	p=0,00
Adiponektyna/BMI	p=0,00	p=0,00	p=0,34
Rezystyna/BMI	p=0,49	p=0,00	p=0,00

4.3.2. Leptyna w przeliczeniu na BMI

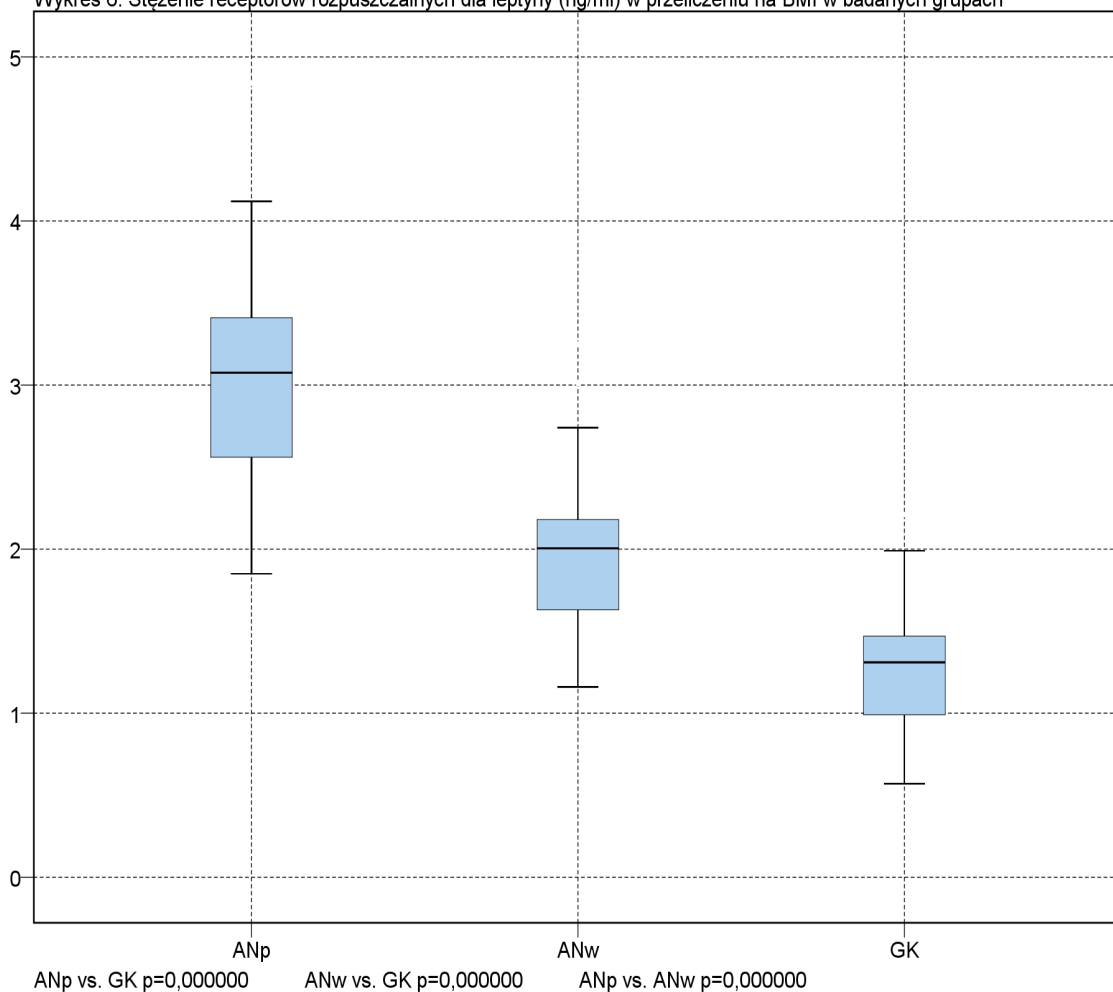
Stężenia leptyny w przeliczeniu na BMI w GK wynosiły $0,65 \pm 0,36$ i były statystycznie istotnie wyższe ($p=0,00$) niż u pacjentek z grupy ANp – $0,13 \pm 0,08$ i ANw $0,42 \pm 0,26$ przy $p=0,01$.



4.3.3. Receptory rozpuszczalne dla leptyny w przeliczeniu na BMI

Wartości stężeń receptorów rozpuszczalnych dla leptyny (ng/ml) w przeliczeniu na BMI u pacjentek w stanie niedoboru masy ciała (ANp) wynosiły $3,07 \pm 0,70$ i były statystycznie istotnie wyższe niż u osób z GK - $1,27 \pm 0,42$ ($p=0,00$). Po ukończeniu leczenia szpitalnego wartości te zmalały - w grupie ANw wynosiły $2,0 \pm 0,47$ i nadal istotnie statystycznie różniły się od GK ($p=0,00$).

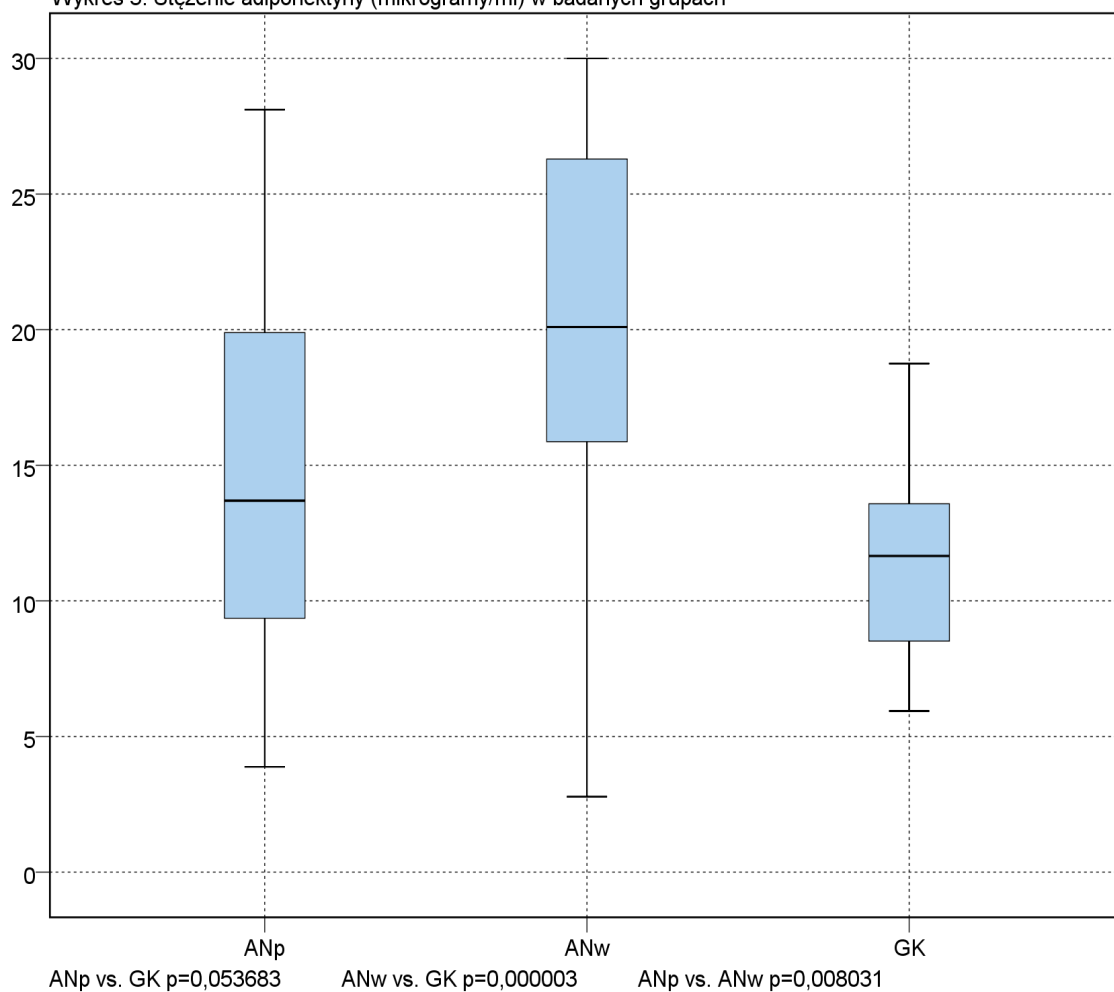
Wykres 6. Stężenie receptorów rozpuszczalnych dla leptyny (ng/ml) w przeliczeniu na BMI w badanych grupach



4.3.4. Adiponektyna w przeliczeniu na BMI

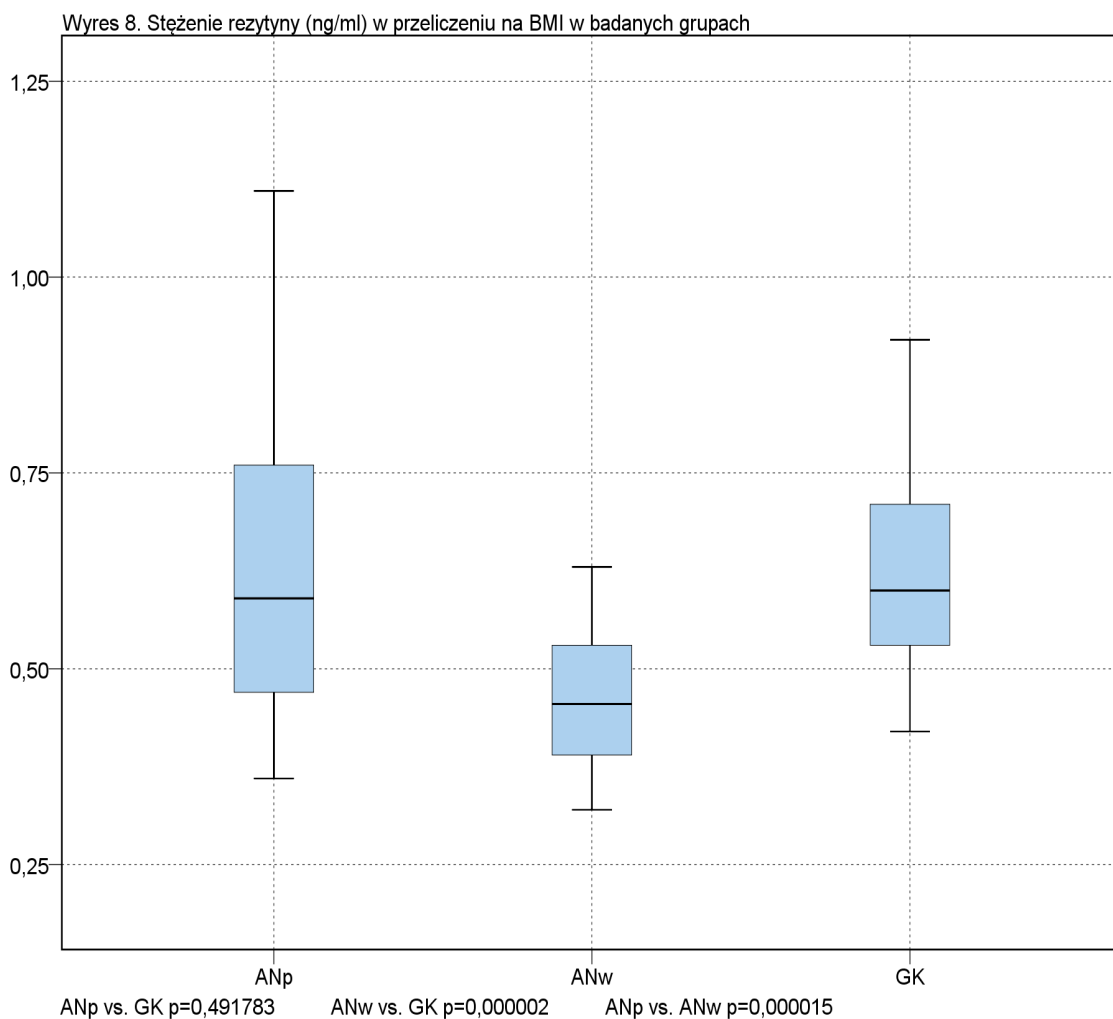
Stężenie adiponektyny w przeliczeniu na BMI w grupie ANp wynosiły $1,05 \pm 0,5$ a w grupie ANw wzrosły nieznacznie do $1,16 \pm 0,4$ $\mu\text{g/ml}$ ($p=0,34$), w grupie kontrolnej wynosiły $0,62 \pm 0,29$ i istotnie statystycznie różniły się zarówno od ANp ($p=0,00$) jak i ANw ($p=0,00$).

Wykres 3. Stężenie adiponektyny (mikrogramy/ml) w badanych grupach



4.3.5. Rezystyna w przeliczeniu na BMI

Stężenia rezystyny (ng/ml) w przeliczeniu na BMI wynosiły w GK $0,64 \pm 0,18$ a w grupie ANp $0,62 \pm 0,19$ i nie różniły się istotnie statystycznie ($p=0,50$). W grupie ANw stężenie było istotnie statystycznie niższe ($p=0,00$ i $p=0,00$) i wynosiło $0,46 \pm 0,08$.



4.4. Objawy psychopatologiczne

Tabela 8. Średnie wyniki wraz z odchyleniem standardowym (SD) uzyskane w skalach psychometrycznych (BDI, EAT-26, YBOCS) w badanych grupach.

	ANp	ANw	GK
BDI	18,69±12,65	11,30±11,53	7,7±8,26
EAT-26	22,70±21,31	15,57±18,04	5,17±5,60
YBOCS	11,43±7,03	7,15±8,13	3,53±4,24

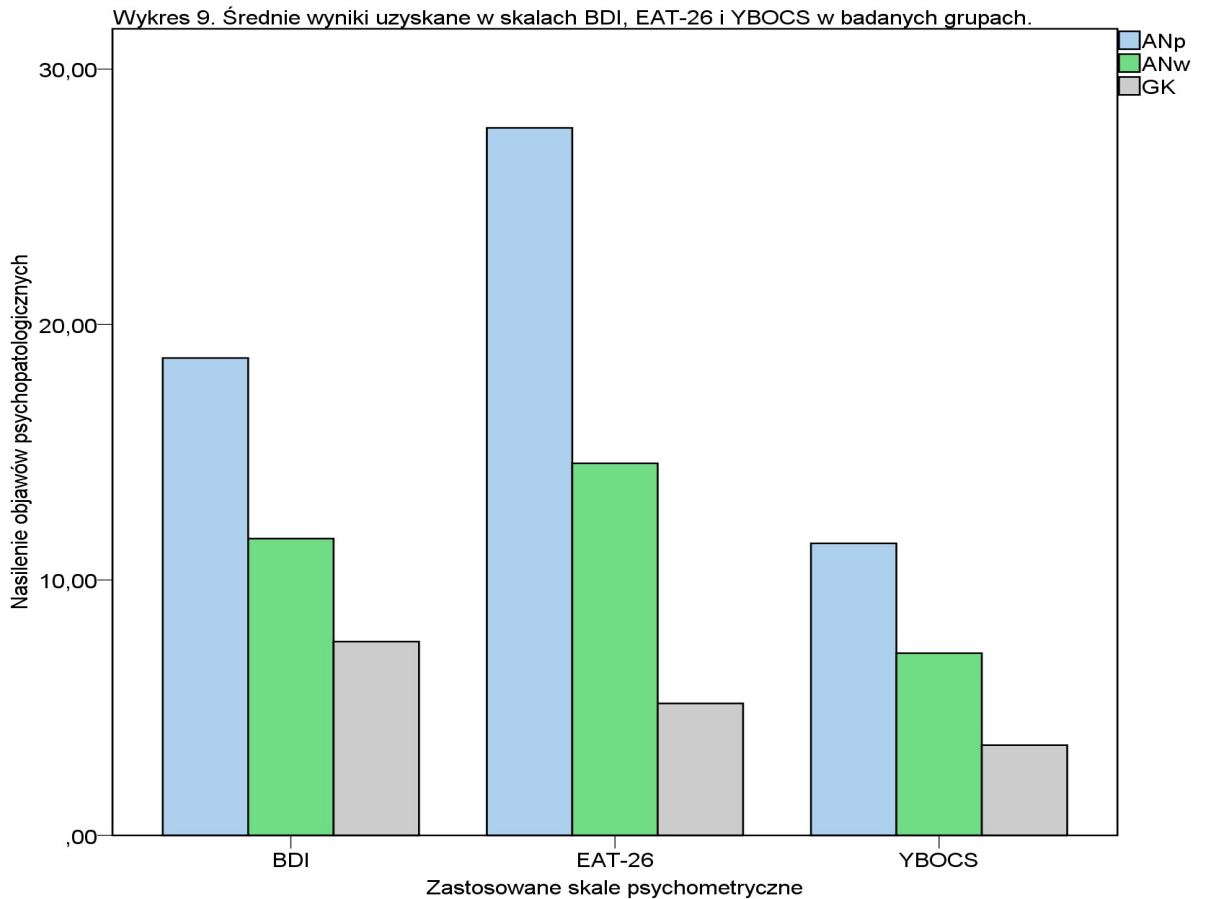
Tabela 9. Istotności statystyczna różnic średnich wyników uzyskanych w skalach psychometrycznych w badanych grupach.

	ANp vs. GK	ANw vs. GK	ANp vs. ANw
BDI	p=0,00	p=0,02	p=0,00
EAT-26	p=0,00	p=0,04	p=0,00
YBOCS	p=0,00	p=0,12	p=0,00

Pacjentki w stanie niedożywienia (ANp) uzyskały w Skali Depresji Becka (BDI) wynik $18,69 \pm 12,65$, a po normalizacji masy ciała (ANw) – $11,30 \pm 11,53$, co stanowiło istotnie statystyczną różnicę ($p=0,00$). W GK średni wynik wynosił $7,7 \pm 8,26$ i różnił się istotnie statystycznie od wyników w grupie ANp ($p=0,00$) i ANw ($p=0,02$).

Wyniki uzyskane w Kwestionariuszu Postaw wobec Jedzenia (EAT-26) wynosiły wśród zdrowych dziewcząt (GK) – $5,17 \pm 5,60$, wśród chorych niedożywionych ANp – $22,70 \pm 21,31$, a po normalizacji masy ciała ANw - $14,57 \pm 18,04$ i różniły się między sobą istotnie statystycznie (GK vs. ANp $p=0,00$, GK vs. ANw $p=0,04$ i ANp vs. ANw $p=0,00$).

Osoby z GK uzyskały w Dziecięcej Skali Zaburzeń Obsesyjno-Kompulsyjnych Yale-Brown (YBOCS) średni wynik $3,53 \pm 4,24$, co istotnie statystycznie różniło się od pacjentek z ANp – $11,43 \pm 7,03$ ($p=0,00$). W grupie ANw średni wynik wynosił $7,15 \pm 8,13$, co okazało się istotnie statystyczną różnicą w porównaniu z wynikami osób z grupy ANp ($p=0,00$). Nie uzyskano natomiast istotnie statystycznej różnicy pomiędzy GK a ANw ($p=0,13$).



4.5. Korelacje pomiędzy adipocytokinami a objawami psychopatologicznymi

Tabela 10. Korelacje pomiędzy badanymi adipocytokinami a zastosowanymi skalami psychometrycznymi w grupie kontrolnej

	GK					
	BDI		EAT-26		YBOCS	
	R	P	R	P	R	P
Leptyna	-0,07	0,70	-0,20	0,93	-0,02	0,92
Receptory dla leptyny	-0,23	0,22	-0,12	0,54	-0,14	0,45
Adiponektyna	0,17	0,36	0,01	0,96	0,03	0,86
Rezystyna	-0,21	0,27	-0,05	0,77	-0,21	0,30

Nie uzyskano żadnej istotnej statystycznie korelacji w GK pomiędzy stężeniem leptyny, receptorów rozpuszczalnych dla leptyny, adiponektyny a wynikami uzyskanymi w skali BDI, EAT-26 i YBOCS.

Tabela 11. Korelacje pomiędzy stężeniami wybranych adipocytokin a zastosowanymi skalami psychometrycznymi w grupie chorych na jadłowstręt psychiczny.

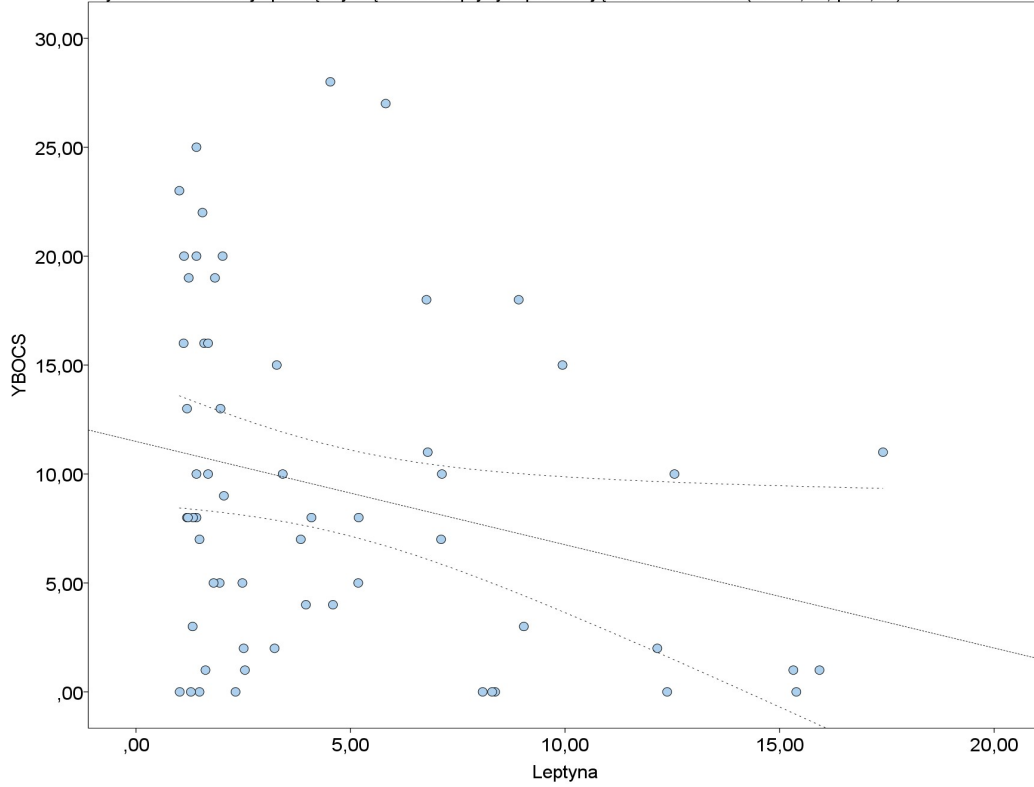
	BDI		EAT-26		YBOCS	
	R=	p=	R=	p=	R=	p=
Leptyna	<u>-0,23</u>	<u>0,07</u>	<u>-0,23</u>	<u>0,07</u>	-0,27	0,04
Receptory dla leptyny	0,19	0,15	0,54	0,08	0,34	0,00
Adiponektyna	-0,33	0,01	-0,25	0,05	<u>-0,23</u>	<u>0,07</u>
Rezystyna	0,06	0,63	0,11	0,42	0,04	0,80

Nie uzyskano korelacji istotnej statystycznie pomiędzy stężeniem leptyny a skalą BDI, ale warto zaznaczyć, że istotność była nieznacznie powyżej oczekiwanej i wynosiła $p=0,07$ przy współczynniku korelacji $R= -0,23$. Nie uzyskano też korelacji pomiędzy stężeniem leptyny a EAT-26, istotność również była nieznacznie wyższa niż oczekiwana wynosząc $p=0,07$ przy $R= -0,23$.

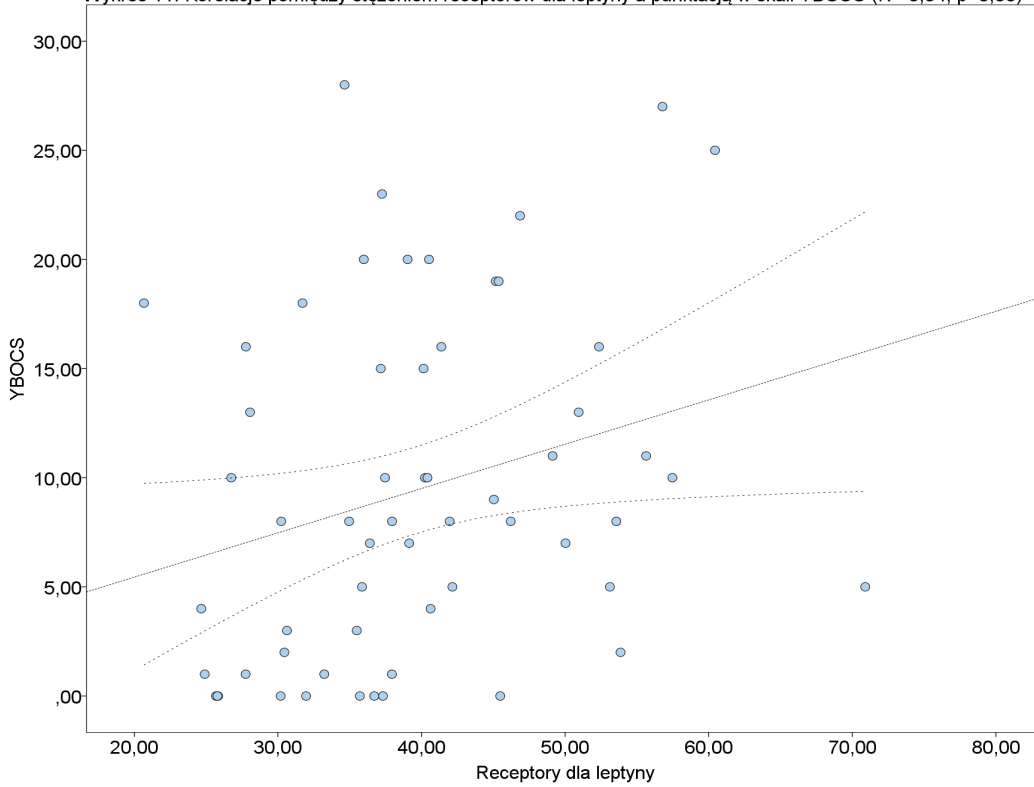
Uzyskano natomiast ujemną istotnie statystyczną korelację w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym pomiędzy stężeniem leptyny a punktacją uzyskaną w skali YBOCS ($R= -0,27$; $p=0,04$).

Nie uzyskano korelacji istotnej statystycznie pomiędzy receptorami dla leptyny a skalą BDI i skalą EAT-26. Uzyskano natomiast dodatnią korelację istotną statystycznie pomiędzy receptorami rozpuszczalnymi dla leptyny a nasileniem objawów mierzonych skalą YBOCS ($R=0,34$; $p=0,00$)

Wykres 10. Korelacje pomiędzy stężeniem leptyny a punkcją w skali YBOCS ($R = -0,27$; $p = 0,04$)



Wykres 11. Korelacje pomiędzy stężeniem receptorów dla leptyny a punkcją w skali YBOCS ($R = 0,34$; $p = 0,00$)

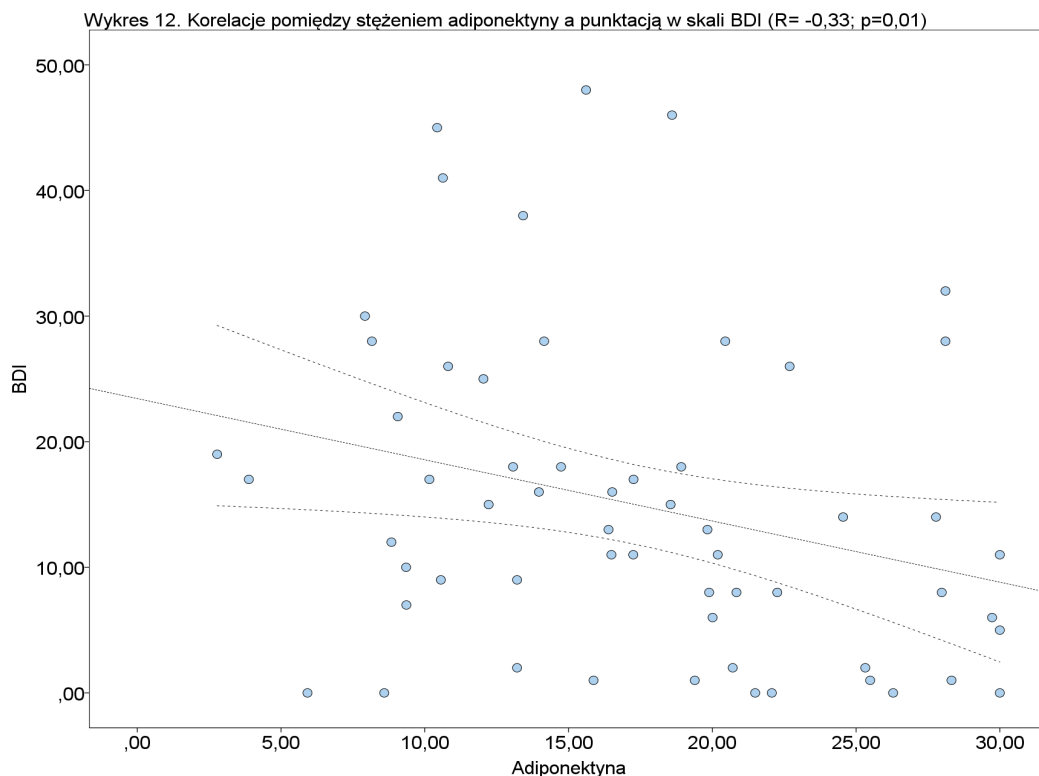


Nie uzyskano żadnej istotnej statystycznie korelacji dla stężenia rezystyny i punktacji w sali BDI, EAT-26 czy YBOCS.

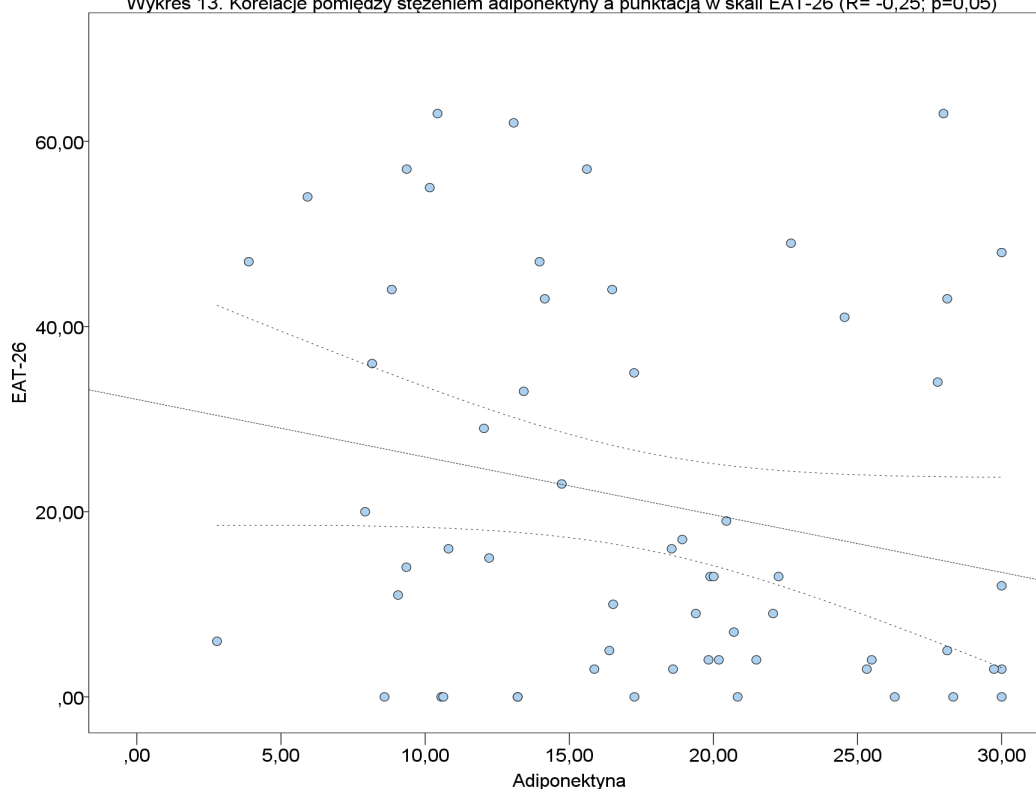
Nie uzyskano korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a nasileniem objawów mierzonych skalą YBOCS, ale należy wspomnieć, że współczynnik istotności był niewiele wyższy od oczekiwanego ($p < 0,05$) i wynosił $p = 0,07$ przy współczynniku korelacji $R = -0,23$.

Uzyskano ujemną istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a punktacją w skali BDI ($R = -0,33$; $p = 0,01$)

Uzyskano także ujemną istotną statystycznie korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a nasileniem objawów mierzonych przy pomocy skali EAT-26 ($R = -0,25$; $p = 0,05$).



Wykres 13. Korelacje pomiędzy stężeniem adiponektyny a punkcją w skali EAT-26 ($R = -0,25$; $p = 0,05$)



5. OMÓWIENIE

5.1. Charakterystyka antropometryczna badanych

Jadłowstręt psychiczny występuje najczęściej wśród dziewcząt w okresie adolescencji, a coraz większą zapadalność odnotowuje się w młodszych grupach wiekowych [67]. Mając na uwadze te dane do badania włączono 70 pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w wieku od 11 do 18 lat. Analizując zebrany materiał okazało się, że tylko 30 spośród nich zdołało ukończyć badanie. Jednym z jego warunków było osiągnięcie wartości BMI odpowiednich dla wieku i płci i jego wzrost w procesie leczenia o minimum 3 kg/m^2 . Te czynniki stanowiły najczęstszą przyczynę wykluczenia z badania. Z obserwacji własnych wynika, że około połowa hospitalizowanych w Klinice

pacjentek rezygnuje z leczenia przedwcześnie nie uzyskując odpowiedniej dla wieku i wzrostu masy ciała, co prawdopodobnie jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym.

Wiek chorych na jadłowstręt psychiczny ostatecznie zakwalifikowanych do badania wynosił $15,6 \pm 2,3$ lata. Grupę kontrolną stanowiły zdrowe dziewczęta dobrane odpowiednio pod względem wieku ($15,3 \pm 1,5$ lat) i wzrostu ($1,62 \pm 0,1$ vs. $1,64 \pm 0,04$ m).

Do oceny stopnia odżywienia badanych posłużono się wskaźnikiem Queteleta – Body Mass Index (BMI) uwzględniając jego wartości w odniesieniu do wieku i płci. Jest to najbardziej obiektywne badanie oceniające zarówno niedowagę jak i otyłość u dzieci i młodzieży. Wskaźnik ten jest łatwy do obliczania i koreluje z masą tkanki tłuszczowej zarówno u dorosłych jak i adolescentów [68]. Innymi badaniami przydatnymi do oceny stanu odżywienia jest densytometria. Birginham i wsp. stwierdzili jednak, że jej zastosowanie jest ograniczone u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym szczególnie w początkowym okresie leczenia, w fazie intensywnego nawadniania pacjentek [69]. Poza tym metoda ta jest mniej znacząca dla pomiarów wykonywanych u dzieci ze względu na dużą zmienność w zależności od wieku [70]. Inna stosowana metoda to pomiar fałdu tłuszczowo-skórnego [71]. Niestety jak dotąd nie stworzono norm do oceny stopnia niedożywienia i wydaje się ona być bardziej przydatna do oceny stopnia otyłości. Nie oddaje też wzrostu masy ciała w przebiegu leczenia jadłowstrętu psychicznego ze względu na początkowy wzrost głównie VAT u chorych w procesie leczenia.

BMI badanych przez mnie pacjentek mierzone przy przyjęciu wynosiło $14,4 \pm 0,9$ kg/m². Pacjentki w takim stopniu niedożywienia są z reguły hospitalizowane, a w trakcie pobytu w szpitalu są w pierwszej kolejności odpowiednio nawadniane i odżywiane by jak najszybciej ograniczyć ryzyko wystąpienia śmiertelnych powikłań somatycznych.

Równocześnie poddawane są leczeniu psychoterapeutycznemu, a w szczególnych przypadkach także farmakologicznemu. BMI ostatecznie zakwalifikowanych do badania pacjentek wzrosło w procesie leczenia o wymagane minimum 3 kg/m². Średni okres hospitalizacji wynosił 10,8 ± 1,4 tygodni a po jej zakończeniu w badanej grupie chorych BMI osiągnęło minimalną wartość odpowiednią dla wieku i płci - 17,6 ± 0,9 kg/m². BMI w grupie kontrolnej wynosiło 19,1 ± 5,2 kg/m².

5.2. Poziom adipocytokin i ich zależność od BMI

5.2.1. Leptyna

Leptyna jak wspomniano wcześniej jest najwcześniej odkrytym i prawdopodobnie najlepiej zbadanym hormonem tkanki tłuszczowej [72]. Oddziałuje ona na obwodowo położone narządy, gdzie bezpośrednio wpływa na metabolizm węglowodanów i lipidów. Co ważniejsze działa także na ośrodkowy układ nerwowy, gdzie wchodzi w liczne interakcje z innymi neuropeptydami. Jest to hormon anoreksygenicznym powodujący zahamowanie apetytu [73] i stymulujący termogenezę, przez co może prowadzić do spadku masy ciała [74]. Nie ma wątpliwości co do tego, że stężenie leptyny jest wysokie u osób z nadmiarem tkanki tłuszczowej w przebiegu otyłości [75], a niskie przy jej niedoborze, w takich chorobach jak jadłowstręt psychiczny [76] czy lipodystrofia [77]. Aktualnie pojawiające się publikacje analizują zmienność stężenia leptyny w procesie leczenia tych zaburzeń i znaczenie jej nieprawidłowych poziomów dla występowania powikłań tych chorób takich jak np. insulinooporność w otyłości [78]. Przypuszcza się, że zaburzenia sekrecji leptyny są bardzo ważne również dla powikłań somatycznych występujących w przebiegu jadłowstrętu psychicznego, co jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.

Dotyczą one między innymi jej udziału w zaburzeniach miesiączkowania [79], czy procesach prowadzących do obniżania się gęstości mineralnej kości, a w konsekwencji do osteoporozy [80].

Powodem przeanalizowania przez mnie stężeń leptyny u osób z jadłowstrętem psychicznym była chęć sprawdzenia, czy uzyskane wyniki będą spójne z istniejącymi już publikacjami, co stanowiło po części kontrolę metodologiczną badania. Poza tym większość przeprowadzonych badań longitudinalnych dotyczyło głównie osób dorosłych i obejmowało maksymalnie kilkunastoosobowe grupy chorych [81,82].

W przeprowadzonym przez mnie badaniu leptyna korelowała dodatnio z BMI zarówno w grupie osób zdrowych, jaki i chorych. Korelacje te były silne, przy $p=0,00$ współczynnik korelacji (R) wynosił odpowiednio 0,74 i 0,69 co wskazuje na znaczną zależność pomiędzy stężeniem leptyny a BMI. W niewielu wcześniejszych doniesieniach wykazano istnienie takiej korelacji, a badane tam chore były zazwyczaj osobami dorosłymi [83,84]. Zdecydowana większość przeprowadzonych wcześniej badań na nastolatkach nie potwierdziła istnienie takiej zależności ani w grupie chorych ani w zdrowych badanych osobno [85]. Wydaje się, że wynika to z małej liczby badanych i jednocześnie niewielkiego rozrzutu BMI.

Średnie stężenie leptyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia było bardzo niskie ($1,86 \pm 1,14$ ng/ml) w porównaniu z osobami zdrowymi ($13,82 \pm 10,82$ ng/ml), ale uległo zwiększeniu ($7,46 \pm 4,65$ ng/ml) w procesie leczenia. Tendencja do wzrostu utrzymała się także po przeliczeniu wartości stężeń leptyny przez BMI (ANp – $0,13 \pm 0,08$; ANw – $0,42 \pm 0,26$; GK – $0,65 \pm 0,36$).

Podobne wyniki uzyskała Janas-Kozik i wsp. badając 30 pacjentek w wieku od 15,5 do 21 lat po 2,3 i 6 miesiącach leczenia [86]. BMI badanych przez mnie pacjentek było zbliżone do wyliczonych w tym badaniu wartości BMI ($17,6 \pm 0,9$ vs. $17,1 \pm 1,1$ kg/m²) uzyskanych po 6 miesiącach leczenia.

Średnie stężenie leptyny było nieomalże identyczne i wynosiło ok. 8 ng/ml, co stanowiło połowę wartości oznaczonych u osób zdrowych (ok.15 ng/ml).

Znacznie niższe stężenie leptyny u nastolatków z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia i jego wzrost wraz z normalizacją masy ciała uzyskała w swoich badaniach także Modan-Mosses i wsp [87]. Dużą zaletą tego badania było BMI uzyskane po 5 miesiącach leczenia chorych, które wynosiło $19,5 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$ i nie istotnie statystycznie różniło się od BMI zdrowych osób ($20,2 \pm 2,1 \text{ kg/m}^2$). Stężenie leptyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym po normalizacji masy ciała było niższe niż u osób zdrowych, ale różnica ta okazała się nieistotna statystycznie. Warto jednak zaznaczyć, że średnie stężenie leptyny w badanej przez Modan-Mosses grupie osób zdrowych było dość niskie w porównaniu do badanych przez mnie osób ($13,82 \pm 10,82 \text{ ng/ml}$) i wynosiło $11,6 \pm 6,2 \text{ ng/ml}$.

Misra i wsp. w swoim badaniu przeprowadzonym wśród 23 nastolatków ustalili, że stężenie leptyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia jest średnio o 74% niższe niż u osób zdrowych i rośnie wraz z normalizacją masy ciała. Chcąc wyeliminować wpływ masy ciała na stężenie adipocytokin przeliczyli oni stężenia leptyny przez BMI i okazało się, że różnice pomiędzy badanymi grupami są wówczas jeszcze wyraźniejsze [88]. Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu z mniejszym wydzieleniem w ciągu dnia niż w nocy. Misra i wsp. przeanalizowali wydzielenie leptyny u tych samych pacjentek mierząc jej stężenie w godzinach od 20.00 do 8.00 rano co pół godziny i doszli do wniosku, że zaburzona sekrecja leptyny w tej grupie chorych wynika głównie z jej zmniejszonego wydzielania pulsacyjnego i ulega częściowej poprawie wraz z normalizacją masy ciała [89].

Omówione powyżej wyniki podobnie jak i otrzymane przeze mnie pozostają w sprzeczności z doniesieniem Hebebrand i wsp., którzy zapoczątkowali badania nad zachowaniem się leptyny u chorych z jadłowstrętem

psychicznym [90]. W trakcie leczenia dietą wysokokaloryczną u nastoletnich chorych z jadłowstrętem psychicznym zaobserwowali oni zwiększone jej stężenie (hiperleptynemia) w stosunku do wartości oznaczanych u osób zdrowych [91].

Bardzo niskie stężenie leptyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia powoduje zaburzenia funkcjonowania wielu ważnych układów, w działaniu których odgrywa ona znaczącą rolę. Prawdopodobnie jej niski poziom odzwierciedla stopień niedożywienia, a jednocześnie pozwala pacjentkom przeżyć w warunkach skrajnie niskiego dostarczania energii [92]. Głodzenie prowadzi do zmniejszenia ekspresji genu OB w białej tkance tłuszczowej podskórnej i obniżenia sekrecji leptyny [93]. W większości dostępnych publikacji podobnie jak w moim badaniu poziom tego hormonu po normalizacji masy ciała u chorych z jadłowstrętem psychicznym był nadal niższy niż u osób zdrowych. Może się to wiązać z mniejszymi wartościami BMI chorych osiąganymi nawet po okresie prawidłowego odżywiania, ale może oznaczać też, że poprawa sekrecji tego hormonu jest opóźniona w stosunku do przyrostu masy ciała. Biorąc pod uwagę fakt, że leptyna jest hormonem anoreksygenicznym, prowadzącym do spadku masy ciała poprzez zahamowanie apetytu i przyspieszenie zużywania energii, taki „niepełny” jej wzrost może przywracać prawidłowe funkcjonowanie niektórych układów, a jednocześnie zapobiegać wolniejszemu zdrowieniu. Wydaje się to zgodnie z wcześniejszymi doniesieniami, w których sugerowano, że zbyt gwałtowny wzrost masy ciała u niektórych pacjentek może powodować szybki wzrost poziomu leptyny, co prawdopodobnie wiąże się z większym ryzykiem przewlekłości choroby i nawrotów [91]. Doświadczenia kliniczne i obserwacja pacjentek potwierdzają te doniesienia, albowiem szybki przyrost masy ciała pacjentek zazwyczaj nie wiąże się z poprawą objawów psychopatologicznych chorych, a u niektórych prowadzi nawet do zaostrzenia choroby. W związku z tymi doniesieniami konieczne wydaje się ponowne opracowanie

szczegółowych zasad leczenia dietetycznego dotyczących tempa wzrostu masy ciała pacjentek z jednoczesnym uwzględnieniem stężenia leptyny jako czynnika istotnego dla zdrowienia i zapobiegania nawrotom. Postulowali to już wcześniej Holkamp i wsp., którzy przebadali 18 adolescentek z jadłowstrętem psychicznym po 2 i 12 miesiącach leczenia i podobnie jak Hebebrand i wsp. zaobserwowali, że hiperleptynemia jest związana z szybką utratą masy ciała po wyjściu ze szpitala i większym ryzykiem nawrotów [94].

5.2.2 Receptory dla leptyny

Jednym z czynników modulujących aktywność leptyny jest rozpuszczalny receptor dla leptyny (sOR-B), który ma znaczenie dla jej okresu półtrwania i metabolizmu [95]. Wykazano, że zmiana jego stężenia wpływa na poziom leptyny i efekty jej działania [96]. Bardzo niewiele prac dotyczy pomiaru stężenia sRO-B u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w zależności od stadium choroby, a tylko jedna z nich dotyczy dziewcząt w okresie adolescencji.

W przeprowadzonym przeze mnie badaniu średnie stężenie receptorów rozpuszczalnych dla leptyny w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia było wyższe ($44,24 \pm 10,20$ ng/ml) niż po normalizacji masy ciała ($35,12 \pm 8,40$ ng/ml) i u osób zdrowych ($24,10 \pm 5,77$ ng/ml). Po przeliczeniu wartości stężeń receptora przez BMI zachowały się te zależności (ANp - $3,07 \pm 0,70$, ANw- $2,0 \pm 0,47$ i GK - $1,27 \pm 0,42$). Wykazano istnienie ujemnej korelacji pomiędzy stężeniem rozpuszczalnego receptora dla leptyny a BMI zarówno w grupie osób zdrowych ($R=-0,36$; $p=0,05$) jak i chorych ($R= -0,31$, $p=0,02$).

Częściowo podobne wyniki badań przeprowadzonych na adolescentach uzyskała we wspomnianym już badaniu Misra i wsp., chociaż wartości mierzonych przez nią stężeń receptorów rozpuszczalnych dla leptyny

w grupie pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie wyniszczenia i w grupie kontrolnej były o prawie połowę niższe niż w moim badaniu (AN - 27,17 vs. 44,24 ng/ml i GK - 15,9 vs. 24,10 ng/ml). W tym badaniu stężenia sOB-R u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym po normalizacji masy ciała nie różniły się od tych oznaczanych w grupie zdrowych osób. Jest to wynik różny od uzyskanego przeze mnie, ale istotny wydaje się fakt, że drugi pomiar w badaniu Misry i wsp. był wykonany po roku leczenia i objęto nim wyselekcjonowaną grupę chorych - z pełną remisją choroby i normalizacją masy ciała. U chorych bez poprawy po roku leczenia stężenie receptorów było nadal wyższe i tylko nieznacznie zmalało [88].

Ze względu na niewielką ilość badań przeprowadzonych wśród adolescentów warto przytoczyć także te wykonane na dorosłych chorych. Krizova i wsp. badając poziom sOB-R po 6 tygodniach leczenia odnotowali nieznaczny spadek stężenia receptorów u chorych mimo istotnych zmian w stężeniu leptyny czy BMI (26.8 ± 8.1 vs. 24.2 ± 6.1 U/mL). W badaniu tym podobnie jak w moim wykazano ujemną korelację pomiędzy BMI a stężeniem receptorów w GK. Nie wykazano takiej korelacji w podgrupach chorych z jadłowstrętem psychicznym, co pozostaje w sprzeczności z moimi wynikami [97].

Ze względu różne wyniki i niewielką ilość badań dotyczących zachowania się receptorów rozpuszczalnych dla leptyny u adolescentek z jadłowstrętem psychicznym konieczne wydaje się ich kontynuowanie i ustalenie znaczenia dla etiopatogenezy jadłowstrętu psychicznego.

5.2.3. Adiponektyna

Adiponektyna jest produkowana prawdopodobnie wyłącznie w tkance tłuszczowej. Co ciekawe ten odkryty 6 lat temu hormon stanowi aż 0,1% wszystkich białek osocza. O ile już dzisiaj wiadomo, że przenika do ośrodkowego układu nerwowego prawdopodobnie w swoich najmniejszych

formach trimerów i homotrimerów (LMW) o tyle funkcje, które dzięki temu pełni nie zostały do końca poznane. W badaniach na zwierzętach wykazano, że powoduje wzrost zużycia energii i prawdopodobnie hamuje apetyt, działa więc raczej jak hormon anoreks- niż orkesygeniczny. Jego stężenie negatywnie koreluje z masą ciała i zawartością tkanki tłuszczowej u osób zdrowych. Potwierdziły to badania Reihner i wsp. przeprowadzone w grupie otyłych dzieci, u których stężenie adiponektyny okazały się być znacznie mniejsze niż u zdrowych a co więcej rosło wraz z utratą masy ciała [98].

W przeprowadzonym przez mnie badaniu zależności pomiędzy BMI a adiponektyną wśród osób zdrowych uzyskano istotność statystyczną na poziomie $p=0,06$ to znaczy nieznacznie wyższą niż oczekiwana ($p<0,05$), a współczynnik korelacji (R) wynosił $-0,34$. Wcześniej przeprowadzone badania wśród zdrowych osób potwierdzają jej istnienie, a zwiększenie liczby badanych prawdopodobnie dałoby jednoznaczny wynik. Zaskakujący okazał się jednak fakt, że w grupie osób chorych na jadłowstręt psychiczny stężenie adiponektyny korelowało z BMI, ale już nie ujemnie a dodatnio ($R=0,26$; $p=0,04$). Prawdopodobnie u osób chorych adiponektyna podlega zupełnie innym mechanizmom regulacji niż u osób zdrowych. Odwrotna zależność stężeń tego hormonu od BMI w badanych grupach może mieć istotne znaczenie diagnostyczne. Zbadanie osób zdrowych konstytucjonalnie chudych mogłoby być pomocą w ocenie przydatności tego wyniku w diagnostyce jadłowstrętu psychicznego.

Jak dotąd badania dotyczące poziomu adiponektyny u pacjentek z jadłowstrętem psychiczny były przeprowadzane w większości na niewielkich grupach kobiet dorosłych i nie uwzględniały stadium choroby, a ich wyniki są nadal niejednoznaczne. W większości nie-longitudinalnych badań przeprowadzonych na osobach dorosłych odnotowano podwyższone stężenie adiponektyny w porównaniu do osób

zdrowych. [99,100,101,102]. W moim badaniu przeprowadzonym wśród adolescentek średnie stężenie adiponektyny w grupie kontrolnej wynosiło 11,65 $\mu\text{g/ml}$ a u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia było znacznie wyższe i wynosiło aż 14,97 $\mu\text{g/ml}$. Najistotniejszy jednak wydaje się fakt, że pomimo normalizacji masy ciała u chorych nie odnotowano spadku stężenia adiponektyny, a jego wartość jeszcze bardziej odbiegała od wartości oznaczanych u osób zdrowych i wynosiła 20,35 $\mu\text{g/ml}$. Jest to zgodne z wcześniej uzyskanymi korelacjami pomiędzy BMI a stężeniem adiponektyny - ujemną dla zdrowych a dodatnią dla chorych. Ta sama tendencja wzrostowa pomimo normalizacji masy ciała utrzymywała się po przeliczeniu stężeń adiponektyny przez BMI chociaż wyraźniejsza różnica pomiędzy grupą kontrolną a chorymi zaznaczyła się już w stanie niedożywienia (ANp – $1,05 \pm 0,5$; ANw – $1,16 \pm 0,41$; GK - $0,62 \pm 0,29$).

W nie-longitudinalnym badaniu częściowo zbieżne wyniki uzyskała Ziara i wsp. [103] badając 87 dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym w podobnym wieku ($15,2 \pm 0,3$ lat) ze zbliżonymi średnimi wartościami BMI ($14,7 \pm 0,3$ kg/m^2). W badaniu tym średnie stężenie adiponektyny było znacznie wyższe u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym ($43,4 \pm 5,5$ $\mu\text{g/ml}$) niż u zdrowych nastolatek ($24,2 \pm 2,4$ $\mu\text{g/ml}$). Ta sama różnica między grupami zachowała się po przeliczeniu stężeń adiponektyny przez BMI. Badanie to nie było jednak badaniem longitudinalnym i nie uwzględniało oznaczania stężeń adiponektyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym po normalizacji masy ciała. Poza tym pomimo podobnego wieku pacjentek i BMI uzyskane średnie wartości stężenia adiponektyny były zarówno w grupie chorych jak i zdrowych prawie dwukrotnie wyższe niż w moim badaniu, a wyznaczona wartość stężenia różnicującego grupę AN od GK (30,38 $\mu\text{g/ml}$) nie ma odniesienia do uzyskanych przeze mnie wartości.

Misra i wsp. [104] także badali poziom adiponektyny u 17 adolescentek z jadłowstrętem psychicznym. Stężenie tego hormonu było oznaczane w tej

grupie tylko raz i okazało się być nieznacznie wyższe u chorych ($13,3 \pm 6,1 \mu\text{g/ml}$ vs. $11,9 \pm 7,8 \mu\text{g/ml}$), ale inaczej niż w moim badaniu różnic ta była nie istotna statystycznie. Natomiast po przeliczeniu adiponektyny przez BMI okazało się, że wartości te są istotnie wyższe u chorych niż zdrowych ($0,79 \pm 0,35$ vs. $0,55 \pm 0,34$). Badanie to było wykonane w różnym okresie choroby od 1 do 36 miesięcy od rozpoznania a średnie BMI wynosiło $16,7 \pm 1,3 \text{ kg/m}^2$ i było zbliżone do wartości BMI naszych pacjentek po leczeniu szpitalnym a nie w fazie niedożywienia. Stąd prawdopodobna różnica w wynikach nieskorygowanych wpływem masy ciała.

Jedynym longitudinalnym badaniem dotyczącym stężenia adiponektyny przeprowadzonym wśród nastolatków jest omawiane już wcześniej w kontekście leptyny badanie Moses i wsp. [87] Objęto nim 20 pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w wieku $16 \pm 5,3$ lat badanych przy przyjęciu, a następnie w 1, 3 i 5 miesiącu leczenia. Po pierwszym miesiącu leczenia odnotowali oni wzrost stężenia adiponektyny do ok. $20 \mu\text{g/ml}$ przy BMI wynoszącym ok. 17 kg/m^2 . Wyniki te są zbieżne z moimi wynikami (BMI $17,6 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$; adiponektyna - $20,35 \pm 7,12 \mu\text{g/ml}$), ale przyrost masy ciała badanych przez mnie pacjentek był nieco wolniejszy (średni czas hospitalizacji wynosił $10,8 \pm 1,4$ tygodni). W 3 i 5 miesiącu badania Moses i wsp. zaobserwowali stopniowy spadek adiponektyny do wartości zbliżonych oznaczanych w grupie osób zdrowych (ok. $12 \mu\text{g/ml}$). W moim badaniu nie zaobserwowaliśmy spadku stężenia adiponektyny, co prawdopodobnie związane jest z innymi wartościami BMI naszych chorych, wolniejszym przyrostem masy ciała i innym sposobem leczenia. W badaniu Moses i wsp. porównywano chore z osobami dorosłymi, co może nie w pełni odzwierciedlać różnicę stężeń adiponektyny z powodu jej zależności od wieku, ilości i dystrybucji tkanki tłuszczowej.

Badając osoby dorosłe podłużnie podobne wyniki uzyskali Bosa-Westphal i wsp. [105]. U 23 dorosłych ($24 \pm 5,9$ lat) kobiet z jadłowstrętem psychicznym

odnotowano wyższe stężenia adiponektyny w porównaniu do grupy kontrolnej po ok. 7 i 13 tygodniach leczenia podobnie jak w moim badaniu. Jednak po przeliczeniu stężenia przez % zawartość tkanki tłuszczowej mierzonej metodą bioimpedancji elektrycznej odnotowano w 7 tygodniu leczenia wyższe wartości a w 13 niższe. W moim badaniu po przeliczeniu średnich stężeń adiponektyny na BMI nie zanotowano spadku tych wartości i nadal zachowała się tendencja do wzrostu.

Znacząco inne wyniki uzyskał w swoich badaniach longitudinalnych Taganami i wsp. [106]. U 31 dorosłych pacjentek z jadłowstrętem psychicznym stężenie adiponektyny było znacznie niższe niż u osób zdrowych a w trakcie leczenia wyrównało się.

Obserwowane przez wielu badaczy zjawisko hiperadiponketynemi u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym pojawiające się w procesie normalizacji masy ciała może być związane ze zmniejszoną aktywnością β -adrenergiczną u chorych [99], która w warunkach fizjologicznych hamuje ekspresję genu Adipo. Poza tym ekspresja Adipo jest prawdopodobnie większa w niedojrzałych adipocytach, a przyrost masy ciała u chorych w początkowym okresie leczenia może zwiększać ich ilości. Przy krytycznie niskich wartościach BMI stężenia adiponektyny przestaje zależeć od masy tkanki tłuszczowej, co zaobserwowałam w moim badaniu uzyskując zupełnie inne korelacje pomiędzy BMI a adiponektyną w grupie chorych i zdrowych. Prawdopodobnie u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym wydzielanie adiponektyny podlega innym niż obwodowe mechanizmom regulacji, na co częściowo wskazują wyniki obserwacji Iwahashi i wsp. którzy badając pacjentkę z AN doszli do wniosku, że przy BMI poniżej 16 kg/m² stężenie adiponektyny rośnie, powyżej tych wartości maleje a przy BMI 20 kg/m² osiąga taka wartość jak u zdrowych osób [107].

5.2.4. Rezystyna

Funkcje rezystyny u ludzi są przedmiotem intensywnych badań, podobnie jak ich udział w regulacji gospodarki energetycznej organizmu. Badania na modelach zwierzęcych dostarczają niejednoznacznych wyników [48,108], a ich interpretację utrudnia dodatkowo inne główne miejsce produkcji rezystyny – adipocyty u myszy, a makrofagi u ludzi. Stężenie rezystyny jest prawdopodobnie wyższe u osób otyłych, spada w głodzeniu, nieznany jest jednak jej udział w regulacji głodu sytości. Jak dotąd pojawiło się tylko kilka doniesień dotyczących stężenia rezystyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym, ale w żadnym z nich nie uwzględniono okresu choroby i leczenia.

W przeprowadzonym przez mnie badaniu średnie stężenie rezystyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia było znacznie niższe niż u osób zdrowych (12,59 ng/ml) i wynosiło 8,69 ng/ml. W trakcie leczenia nieznacznie spadło do wartości 8,12 ng/ml, co nie stanowiło żadnej istotnej różnicy. Po przeliczeniu stężenia rezystyny przez BMI okazało się, że wartości te u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia wynoszą $0,62 \pm 0,19$ i nie różnią się istotnie od średnich stężeń rezystyny/BMI zdrowych osób ($0,64 \pm 0,18$). Jednak okazały się one być znacznie niższe u chorych z jadłowstrętem psychicznym po normalizacji masy ciała - $0,46 \pm 0,08$, przez co wyraźniej zaznaczyła się tendencja do spadku w przebiegu leczenia, a różnica ta okazała się istotna statystycznie. Wykazano także istnienie korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a BMI ($R=0,38$; $p=0,04$) w grupie osób zdrowych, ale nie znaleziono takiej zależności u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym.

Ziora i wsp. [109] jednorazowo przebadali 87 dziewcząt chorujących na jadłowstręt psychiczny w wieku adolescencyjnym i uzyskali niższe stężenia

rezystyny w tej grupie badanych w porównaniu do osób zdrowych ($2,8 \pm 0,6$ ng/ml vs. $4,1 \pm 0,4$ ng/ml). Po przeliczeniu tych wartości przez BMI okazały się one u chorych zbliżone do wartości oznaczanych u zdrowych podobnie jak w moim badaniu. Badanie to nie było longitudinale i nie wiadomo jak zachowałby się rezystyna gdyby pomiaru dokonywano po normalizacji masy ciała. Tak jak w moim badaniu nie znaleziono korelacji pomiędzy stężeniem rezystyny a BMI w grupie chorych.

Podobne badania, ale na mniejszej grupie pacjentek dorosłych z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia przeprowadziły Dostalowa i wsp. [110] oraz Krizowa i wsp. [111] i także odnotowali niższe stężenia rezystyny u chorych w porównaniu do osób zdrowych. Z kolei Dolezalova i wsp. [100] nie zaobserwowali różnic w stężeniu rezystyny, a jedynie większą ekspresję jej mRNA w bioptatach tkanki tłuszczowej podskórnej. Halusova i wsp. [101] nie znaleźli różnicy w stężeniu rezystyny u chorych i zdrowych ani zależności od BMI i stwierdzili, że stężenie rezystyny nie ma związku ze stopniem odżywienia pacjentek. Analizując wyniki mojego badania, które jest jedynym badaniem longitudinalnym, sprawdzającym stężenia rezystyny zarówno w stanie niedożywienia jak i po normalizacji masy ciała nie mogę zgodzić się z tym stwierdzeniem. Stężenie rezystyny w procesie leczenia podobnie jak adiponektyny nie zbliżało się swoja wartością do oznaczanych w grupie kontrolnej, a wręcz odwrotnie różnica pomiędzy pacjentkami z jadłowstrętem psychicznym po normalizacji masy ciała a osobami zdrowymi zwiększyła się. W moim badaniu rezystyna okazała się jedną z adipocytokin, które nie ulegają normalizacji, przez co może mieć znaczenie dla przebiegu choroby. Brak zależności pomiędzy BMI a stężeniem rezystyny u chorych na jadłowstręt psychiczny może wskazywać na to, że na jej poziom wpływają inne czynniki niż zasoby energetyczne ustroju. Ze względu na miejsce produkcji rezystyny (głównie szpik kostny) bardzo

prawdopodobne, że jak postulowali Rea i wsp., jest ona czynnikiem łączącym tkankę tłuszczową z układem immunologicznym [112] i należałoby zbadać czy nie podlega związanym z nim mechanizmom regulacji.

5.3. Objawy psychopatologiczne

Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym poza objawami osiowymi prezentują także inne psychopatologiczne symptomy choroby takie jak zaburzenia nastroju, obsesyjne myślenie o wyglądzie, zrytualizowane przygotowywanie posiłków, kompulsyjne liczenie kalorii czy ciągła potrzeba monitorowania masy ciała. Zarówno zaburzenia depresyjne jak i obsesyjno-kompulsyjne współwystępują z jadłowstrętem psychicznym, są bardziej rozpowszechnione w rodzinach chorych i postulowano nawet, że jadłowstręt psychiczny jest jedną z ich form. Mają one niewątpliwy wpływ zarówno na przebieg choroby jak i rokowanie [113], a ich obecność i nasilenie związane jest z niedożywieniem [114].

W moim badaniu oceniałam nasilenie objawów zaburzeń jedzenia przy użyciu Kwestionariusza Postaw wobec Jedzenia (EAT-26) i okazało się ono znacznie wyższe u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym zarówno w stanie niedożywienia ($22,70 \pm 21,31$) jak i po normalizacji masy ciała ($15,57 \pm 18,04$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($5,17 \pm 5,60$). Podobne wyniki uzyskano oceniając nasilenie depresji przy użyciu Skali Depresji Becka (BDI) - znacznie większe nasilenie obserwowano u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym zarówno w stanie niedożywienia ($18,69 \pm 12,65$) jak i po normalizacji masy ciała ($11,30 \pm 11,53$) w porównaniu do grupy kontrolnej ($7,7 \pm 8,26$). Oceniając objawy obsesyjno-kompulsyjne (YBOCS) u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia ich nasilenie ($11,43 \pm 7,03$) było znacznie większe niż w grupie zdrowych osób ($3,53 \pm 4,24$). Po normalizacji masy ciała

nadal było nieco wyższe ($7,15 \pm 8,13$) niż w grupie kontrolnej, ale nie stanowiło to już różnicy istotnej statystycznie.

W wielu wcześniejszych publikacjach odnotowano występowanie objawów depresji u około 80% pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia i u 15-50% po normalizacji masy ciała. Nieco mniej danych dotyczy występowania objawów obsesyjno-kompulsyjnych w tej grupie chorych, a z dostępnych badań wynika, że rozpowszechnienie to wynosi ok.30% w stanie niedożywienia a u 20% tych chorych objawy nie ustępują mimo prawidłowej masy ciała. [115,116]. Szeroko dyskutowany jest wpływ niedożywienia na objawy psychopatologiczne występujące w przebiegu zaburzeń jedzenia [117]. Niewiele jednak badań poświęcono poszukiwaniu konkretnych czynników, które odzwierciedlałyby stopień niedożywienia a jednocześnie mogłyby wpływać na nasilenie lub osłabienie objawów zarówno somatycznych jak i psychicznych jadłowstrętu psychicznego.

5.4. Wpływ poziomu adipocytokin na nasilenie objawów choroby

5.4.1. Leptyna i jej receptory

Ze względu na swoje plejotropowe działanie jedną z substancji łączących niedożywienie z objawami psychopatologicznymi choroby może być leptyna, która jest hormonem produkowanym obwodowo skąd dostarcza informacji o stanie odżywienia ustroju, oddziałuje na podwzgórze, gdzie wpływa na apetyt i tempo przemian metabolicznych ustroju, a jednocześnie jak wynika z ostatnich badań prawdopodobnie działa też na wyższe piętra ośrodkowego układu nerwowego, gdzie może modulować emocje i zachowania związane z jedzeniem. Receptory dla leptyny zidentyfikowano m.in. układzie mezo limbiczny i hipokampie [53].

Na modelach zwierzęcych dowiedziono również, że leptyna moduluje aktywność dopaminergiczną, co prawdopodobnie związane jest z nadaktywnością ruchową [118], spadkiem łaknienia [119] i lękiem [120]. Myszy z mutacją genu ob/ob prezentują nasilone objawy lękowe [121], a dootrzewnowe podanie leptyny powoduje poprawę w zakresie indukowanych objawów lękowych [122]. Poza tym leptyna prawdopodobnie moduluje też neuroprzeżywalność glutaminergiczną [123] i serotonergiczną, [124] co prawdopodobnie związane jest z zaburzeniami nastroju. Na zwierzęcych modelach depresji gdzie leptyna jest niska jej podanie zarówno obwodowe jak i centralne zmniejsza nasilenie objawów choroby [125].

W przeprowadzonym przez mnie badaniu u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym stężenie leptyny korelowało negatywnie ($R = -0,27$; $p = 0,04$) z objawami obsesyjno-kompulsyjnymi, a receptorów dla leptyny dodatnio ($R = 0,34$ $p = 0,00$), co oznacza, że niskie stężenia leptyny a wysokie stężenie sOB-R są związane z większym nasileniem obsesyjnych i kompulsyjnych myśli, zachowania czy wyobrażeń. U pacjentek w stanie niedożywienia stężenia leptyny są zazwyczaj bardzo niskie, a receptorów dla leptyny wysokie, co może oznaczać, że im większy stopień niedożywienia tym bardziej nasilone objawy. Powinny one stopniowo ustępować wraz z normalizacją masy ciała. Nigdy wcześniej nie badano takiej korelacji w przebiegu anoreksji. Pojawiły się natomiast jak dotąd dwie publikacje oceniające poziom leptyny w przebiegu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD), których wyniki są niejednoznaczne. W jednym z nich poziom leptyny był niższy tylko przy współistniejącym zaburzeniu depresyjnym (MDD) i nie znaleziono żadnych zależności pomiędzy leptyną a objawami psychopatologicznymi [126]. W drugim badaniu poziom leptyny był niższy zarówno u pacjentów z OCD, MDD jak i przy jednoczesnym rozpoznaniu

OCD i MDD, ale odwrotną zależność pomiędzy stężeniem leptyny a punktacją w skali YBOCS uzyskano tylko w grupie osób z dwoma rozpoznaniem jednocześnie [127].

Nie uzyskano korelacji pomiędzy stężeniem leptyny ani jej receptorów a nasileniem objawów depresji czy zaburzeń jedzenia. Moje badanie potwierdza uzyskane wcześniej wyniki przez Monteleone i wsp., którzy badając 21 pacjentek dorosłych z zaburzeniami odżywiania nie uzyskali zależności pomiędzy leptyną a objawami depresji mierzonymi w skalą HAM czy nasileniem zaburzeń odżywiania ocenianych skalą EDI [128]. Inne wyniki uzyskał Lawson i wsp [129], którzy przebadali 15 pacjentek dorosłych z jadłowstrętem psychicznym i ocenili nasilenie objawów depresji skalą HAM-D, które było wyższe u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym niż w grupie kontrolnej i korelowało negatywnie ze stężeniem leptyny niezależnie od masy ciała. Jeszcze innych informacji dostarczyło nam badanie Nakai i wsp., w którym badano nasilenie osiowych objawów jadłowstrętu psychicznego za pomocą własnego kwestionariusza u 44 dorosłych chorych i uzyskano dodatnią korelację ze stężeniem leptyny [130]. Warto wspomnieć, że istotność badanych przeze mnie korelacji pomiędzy skalą BDI i EAT-26 a leptyną była nieznacznie powyżej oczekiwanej ($p=0,07$), a zagadnienie to wymaga dalszych badań szczególnie w kontekście rosnącej liczby doniesień na temat związku niskich stężeń leptyny z objawami depresji u pacjentów z zaburzeniami nastroju (MD) [131,132].

5.4.2 Adiponektyna

Adiponektyna jest kolejnym hormonem tkanki tłuszczowej, który może mieć istotne znaczenia dla etiopatogenezy jadłowstrętu psychicznego. Jej receptory zlokalizowane są w podwzgórzu, przysadce mózgowej, korze

mózgu i hipokampie. Jak dotąd pojawiło się kilka prac nad temat jej potencjalnego znaczenia dla procesów neurodegeneracyjnych i związanych z nimi chorób takich jak choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane czy padaczka [133].

W przeprowadzonym przez mnie badaniu adiponektyna korelowała ujemnie z objawami depresyjnymi ($R=-0,33$; $p=0,01$) i objawami zaburzeń jedzenia ($R=-0,25$; $p=0,05$). Wyższe stężenia adiponektyny są związane z mniejszym nasileniem objawów zaburzeń jedzenia i zaburzeń nastroju u chorych. Jak dotąd nie zbadano korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a w/w objawami w przebiegu jadłowstrętu psychicznego. Pojawiło się jedynie kilka badań wykonanych na osobach dorosłych chorujących na depresję. Stężenie adiponektyny w tej grupie chorych okazywały się by niższe [134] i korelowały ujemnie z nasileniem objawów depresji mierzonych skalą HAM [135].

Nie uzyskano istotnej korelacji pomiędzy stężeniem adiponektyny a objawami obsesyjno-kompulsyjnymi ($p=0,07$) w przebiegu jadłowstrętu psychicznego i nie przeprowadzono wcześniej takich badań. Sugerowano natomiast wcześniej związek adiponektyny z OCD - uzyskano niższe stężenia adiponektyny i negatywną korelację z nasileniem objawów mierzonych YBOCS [136].

5.4.3. Rezystyna

Rezystyna jest jak wspomniano wcześniej najmniej poznaną adipocytokiną, a inne miejsce produkcji u ludzi niż zwierząt powoduje, że tworzone na potrzeby badania modele zwierzęce nie oddają w pełni efektów jej działania u ludzi. Uzyskane przeze mnie wyniki badania stężeń rezystyny i wartości po przeliczeniu jej przez BMI były jednak na tyle interesujące, że zbadalam także korelację pomiędzy rezystyna a nasileniem badanych objawów psychopatologicznych choroby. Nie otrzymałam żadnej zależności

pomiędzy poziomem rezystyny a objawami psychopatologicznymi. Nie badano wcześniej takich korelacji w grupie chorych na jadłowstręt psychiczny. We wcześniejszych badaniach w grupie osób z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi (OCD) i zaburzeniami depresyjnymi również nie znaleziono takich korelacji [136].

W badaniu nie uzyskałam istotnych korelacji pomiędzy żadną adipocytokiną, a ocenianymi objawami w grupie zdrowych osób. Jak dotąd pojawiło się jedno badanie zdrowych dzieci, w którym wykazano brak korelacji pomiędzy punktacją w skali BDI a stężeniem adiponektyny [137].

5.4. Ograniczenia badania

Do badania zrekrutowano wstępnie 70 pacjentek, ale tylko 30 z nich ukończyło leczenie i uzyskało odpowiednie dla wieku i płci wartości BMI. Nie jest to duża liczebnie grupa, aczkolwiek podobne badania poza nielicznymi wyjątkami obejmowały zazwyczaj tylko kilkanaście chorych.

Największym ograniczeniem badania wydaje się różnica pomiędzy BMI dziewcząt z grupy kontrolnej, a chorymi z jadłowstrętem psychicznym po normalizacji masy ciała. Pacjentki po tak krótkim okresie leczenia uzyskują jedynie minimalną należną masę ciała, a dużą trudność stanowi zrekrutowanie dziewcząt konstytucjonalnie szczupłych szczególnie wśród adolescentek. Udało się to zrobić tylko w kilku przytoczonych wcześniej przeze mnie badaniach przeprowadzanych głównie wśród dorosłych pacjentek.

6. WNIOSKI

Prezentowane przez mnie badanie było pierwszym badaniem longitudinalnym przeprowadzonym u adolescentek porównującym jednocześnie stężenie leptyny, receptorów rozpuszczalnych dla leptyny, adiponektyny i rezystyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w stanie niedożywienia, po normalizacji masy ciała i u zdrowych dziewcząt. W badaniu tym uwzględniono wpływ masy ciała na poziom w/w hormonów i w celu wyeliminowania go przeliczono stężenia adipocytokin przez BMI. Oceniono również nasilenie objawów jadłowstrętu psychicznego uwzględniając stadium choroby i leczenie. Biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia o działaniu niektórych hormonów tkanki tłuszczowej na struktury mózgu biorące udział w nie-homeostatycznej regulacji głodu i sytości podjęto po raz pierwszy próbę znalezienia zależności pomiędzy poziomem wybranych adipocytokin a objawami zaburzeń jedzenia, depresyjnymi, obsesyjno-kompulsyjnymi, które towarzyszą anoreksji.

Pozwoliło to na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym zarówno w stanie wyniszczenia jak i po normalizacji masy ciała mają istotnie różne od osób zdrowych stężenia leptyny, receptorów rozpuszczalnych dla leptyny, adiponektyny i rezystyny.
2. Wśród pacjentek z jadłowstrętem psychicznym żadna zbadana adipocytokina nie ulega normalizacji pomimo uzyskania odpowiednich dla wieku i płci wartości BMI, a co więcej adiponektyna i rezystyna pomimo normalizacji masy ciała jeszcze bardziej niż w stanie niedożywienia różnią się od wartości oznaczanych wśród osób zdrowych. Występująca w tej grupie chorych hiperadiponektynemia i hiporezystynemia mogą być czynnikami wpływającymi na przebieg choroby.

3. Normalizacja masy ciała u chorych na jadłowstręt psychiczny nie oznacza ustąpienia wszystkich symptomów choroby. Pacjentki nadal prezentują objawy zarówno zaburzeń jedzenia jak i zaburzeń depresyjnych.

4. Poszczególne adipocytokiny korelują z niektórymi badanymi objawami psychopatologicznymi choroby. Poziom leptyny i jej receptorów jest związany ze zmianą nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych, a poziom adiponektyny z objawami zaburzeń jedzenia i depresji. Może to wskazywać to na ich potencjalny udział w regulacji emocji i zachowań towarzyszących jedzeniu w tej grupie chorych. __

7. STRESZCZENIE

Jadłowstręt psychiczny – anorexia nervosa (AN) jest zaburzeniem charakteryzującym się skrajnie niską masą ciała osiąganą poprzez unikanie jedzenia, wykonywanie intensywnych ćwiczeń fizycznych, prowokowanie wymiotów, stosowanie środków przeczyszczających i leków moczopędnych. Towarzyszą temu: zaburzone postrzeganie własnego ciała, obsesyjne myślenie o wyglądzie, lęk przed przytyciem i otyłością, natrętne liczenie kalorii i stałe kontrolowanie wagi, obniżony nastrój, złożone zaburzenia hormonalne prowadzące m.in. do braku miesiączki. AN dotyczy 1% dziewcząt w wieku adolescencyjnym. Wyzdrowienie uzyskuje połowa pacjentek przy średnim czasie trwania choroby 5 lat i śmiertelności wynoszącej ok. 10%. Etiopatogeneza tego zaburzenia nie została całkowicie poznana.

Niektóre z hormonów tkanki tłuszczowej takie jak leptyna, rezystyna, czy adiponektyna biorą udział w obwodowej i ośrodkowej regulacji odżywiania. Działają one na neurony jądra łukowatego podwzgórza regulując homeostazę energetyczną ustroju. Ponadto oddziałują na struktury korowo-limbiczne, gdzie mogą wpływać na inne procesy związane z utrzymaniem równowagi energetycznej, m.in.: aktywność psychoruchową, doznawanie przyjemności oraz podejmowanie decyzji. Jadłowstręt psychiczny wiąże się z utratą tkanki tłuszczowej, co może zaburzać syntezę i wydzielanie produkowanych tam hormonów. Nieprawidłowe stężenia adipocytokin biorących udział zarówno w obwodowej jak i ośrodkowej regulacji jedzenia mogą mieć istotne znaczenia dla etiopatogenezy jadłowstrętu psychicznego i obecności niektórych objawów psychopatologicznych choroby.

Celem badania było: 1. Porównanie stężeń leptyny, rezystyny, adiponektyny, receptorów dla leptyny u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym i osób z grupy kontrolnej. 2. Ocena poziomu wybranych

adipocytokin u chorych w zależności od stadium choroby i leczenia – w stanie skrajnego wyniszczenia i w stanie prawidłowego odżywienia po uzyskaniu odpowiedniego dla wieku BMI. 3. Ocena nasilenie zaburzeń jedzenia, depresji, obsesji i kompulsji u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym przy minimalnej masie ciała i po normalizacji masy ciała i porównanie z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej. 4. Poszukiwanie korelacji pomiędzy stężeniami wybranych adipocytokin a badanymi objawami psychopatologicznymi choroby.

Badaniem objęto 30 pacjentek z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego zgodnie z kryteriami ICD-10 i DSM-IV i 30 osób z grupy kontrolnej dobranych odpowiednio pod względem wieku i wzrostu. Chorym w stanie wyniszczenia (ANp), po przyjęciu do kliniki pobrano krew w celu oznaczenia poziomu adipocytokin oraz oceniono niektóre objawy za pomocą Skali Depresji Becka (BDI), Kwestionariusza Postaw wobec Jedzenia (EAT-26) i Dziecięcej Skali Zaburzeń Obsesyjno-Kompulsyjnych Yale-Brown (YBOCS). Po normalizacji masy ciała chorym (ANw) ponownie pobrano krew i oceniono nasilenie objawów psychopatologicznych. Te same parametry zbadano w grupie kontrolnej (GK).

Średni wiek pacjentek z AN wynosił 15,6 lat i nie różniły się istotnie statystycznie od wieku osób z GK podobnie jak i wzrost. Średnia masa ciała w grupie ANp wynosiła 38,5 kg i różniła się istotnie statystycznie od masy ciała po zakończeniu hospitalizacji – 46,4 kg, a także od masy ciała pacjentek z grupy kontrolnej - 53,8 kg. Wartości BMI wynosiły odpowiednio ANp - $14,4 \pm 0,9$ kg/m², ANw - $17,6 \pm 0,9$ kg/m², GK - $19,1 \pm 5,2$ kg/m² i różnice te były istotne statystycznie.

Średnie stężenie leptyny w GK wynosiło 13,82 ng/ml. U pacjentek z AN było istotnie niższe zarówno w stanie niedoboru masy ciała (ANp) jak i po jej normalizacji (ANw) i wynosiło odpowiednio 1,86 ng/ml i 7,46 ng/ml. Średnie stężenie receptorów rozpuszczalnych dla leptyny w grupie ANp wynosiło

44,24 ng/ml a w ANw 35,12 ng/ml. Wartości te okazały się istotnie większe od wartości mierzonych w GK – 24,10 ng/ml. Średnie stężenia rezystyny wynosiły w grupie ANp 8,69 ng/ml, w ANw 8,12 ng/ml co nie stanowiło różnicy istotnej statystycznie $p=0,20$. Stężenie rezystyny w GK wynosiło $12,59 \pm 3,59$ ng/ml i było znacząco większe niż w obu badaniach pacjentek ANp i ANw.

Pacjentki z grupy ANp uzyskały w Skali BDI średni wynik 18,69 a ANw – 11,30 co stanowiło istotnie statystyczną różnicę. W GK średni wynik wynosił 7,7 i różnił się istotnie statystycznie od wyników w grupie ANp i ANw. Wyniki uzyskane w skali EAT-26 wynosiły w GK – 5,17, ANp - 22,70, ANw - 14,57 i różniły się między sobą istotnie statystycznie. Osoby z GK uzyskały w skali YBOCS średni wynik 3,53 co istotnie statystycznie różniło się od pacjentek z ANp – 11,43. W grupie ANw średni wynik wynosił 7,15 co okazało się istotnie statystyczną różnicą w porównaniu z wynikami osób z grupy ANp. Nie uzyskano natomiast istotnie statystycznej różnicy pomiędzy GK a ANw ($p=0,13$).

U pacjentek z AN uzyskano ujemną korelację pomiędzy stężeniem leptyny a wynikami uzyskanymi w skali YBOCS ($R=-0,27$; $p=0,04$) i dodatnią korelację pomiędzy stężeniem receptorów dla leptyny a wynikami w skali YBOCS. Uzyskano ujemną korelację pomiędzy stężeniem adiponektyny a punktacjami w skalach BDI ($R=-0,33$; $p=0,01$) i EAT-26 ($R=-0,25$; $p=0,05$);

Wnioski z badania: 1. Pacjentki z jadłowstrętem psychicznym zarówno w stanie wyniszczenia jak i po normalizacji masy ciała mają istotnie różne od osób zdrowych stężenia leptyny, receptorów rozpuszczalnych dla leptyny, adiponektyny i rezystyny. 2. Wśród pacjentek z jadłowstrętem psychicznym żadna zbadana adipocytokina nie ulega normalizacji pomimo uzyskania odpowiednich dla wieku i płci wartości BMI, a co więcej adiponektyna i rezystyna pomimo normalizacji masy ciała jeszcze bardziej niż w stanie niedożywienia różnią się od wartości oznaczanych wśród osób zdrowych. Występująca w tej grupie chorych hiperadiponektynemia i hiporezystynemia

mogą być czynnikami wpływającymi na przebieg choroby. 3. Normalizacja masy ciała u chorych na jadłowstręt psychiczny nie oznacza ustąpienia wszystkich symptomów choroby. Pacjentki nadal prezentują objawy zarówno zaburzeń jedzenia jak i zaburzeń depresyjnych. 4. Poszczególne adipocytokiny korelują z niektórymi badanymi objawami psychopatologicznymi choroby. Poziom leptyny i jej receptorów jest związany ze zmianą nasilenia objawów obsesyjno-kompulsyjnych, a poziom adiponektyny z objawami zaburzeń jedzenia i depresji. Może to wskazywać to na ich potencjalny udział w regulacji emocji i zachowań towarzyszących jedzeniu w tej grupie chorych. __

8. SUMMARY

Anorexia nervosa (AN) is a disorder characterized by extremely low body weight, caused through restricted food intake, excessive exercising, induced vomiting, using of laxatives and diuretics. Disturbed body image, obsessive thinking about the appearance, fear of weight gain and obesity, obsessive calorie counting and constant monitoring of weight, depressed mood and complex hormonal disorders such amenorrhea are also occurred. AN affects 1% of adolescent girls. After about five years of illness half of these patients will make recovery but mortality rate is about 10%. Etiopathogenesis of this disorder is not completely understood.

Some of the adipose tissue hormones such as leptin, resistin, and adiponectin are involved in peripheral and central regulation of food intake. They act on the hypothalamic arcuate nucleus neurons regulating energy homeostasis. They also have an impact on the cortico-limbic structures, where they can affect other processes involved in maintaining energy balance, like: psychomotor activity, experiencing pleasure and decisions-making. Anorexia nervosa is associated with loss of body fat, which may interfere the synthesis and secretion of hormones that are produced there. Abnormal concentration of adipocytokines involved in the peripheral and central regulation of food intake may be important for etiopathogenesis of anorexia nervosa and the presence of certain psychopathological symptoms of the disease.

The aim of this study was: 1. To compare the concentrations of leptin, soluble leptin receptor (sOB-R), resistin and adiponectin in patients with anorexia nervosa (AN) and in the control group (CG). 2. To evaluate level of the selected adipocytokines in patients depending on the stage of the disease and treatment - in a state of malnutrition (ANp) and in the state of adequate nutritional condition after obtaining the BMI adequate for the age.

3. To assess severity of eating disorders, depression, obsessions and compulsions in patients with anorexia nervosa at the minimum body weight and after normalization of it and to compare it with the results obtained in the control group (CG). 4. To look for correlation between the concentrations of selected adiponectin and studied psychopathological symptoms of the disease.

The study included 30 patients diagnosed with anorexia nervosa according to ICD-10 criteria and DSM-IV and 30 healthy controls matched in age and height. After admission to the hospital blood samples were taken from malnourished patients to determine levels of adipocytokines and assess symptoms according to the Beck Depression Scale (BDI), Eating Disorders Questionnaire (EAT-26) and the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS). After normalization of BMI, blood was collected again and severity of psychopathological symptoms was re-assessed. The same parameters were examined in the control group.

Mean age of patients with AN was 15,6 years and did not differ statistically significant from the age of healthy controls as well as height. Mean body weight in ANp group was 38,5 kg and differed significantly from body weight after discharge (ANw) – 46,4 kg and with the body weight in CG – 53,8 kg. BMI values were in the ANp group - $14,4 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$, ANw – $17,6 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$, in CG $19,1 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ and these differences were statistically significant.

Mean leptin concentration in CG was 13,82 ng/ml. Patients with AN had statistically significantly lower concentration of leptin at the moment of being malnourished but also after weight normalization – 1,86 ng/ml and 7,46 ng/ml respectively. Mean concentration of soluble receptor for leptin in the ANp group was 44,24 ng/ml and in ANw was 35,12 ng/ml. These values were statistically significant higher from the average concentrations measured in the serum of the CG – 24,10 ng/ml. Mean concentration of

resistin in ANp group was 8,69 ng/ml and ANw 8,12 ng/ml, it was not statistically significant. Mean resistin concentration in CG was 12,59 ng/ml and was statistically significant higher than in ANp and ANw. Patients from ANp group received BDI scale mean result of 18,69 and ANw – 11,30. In the CG average result was 7,7 and was statistically significant different from the results in the ANp group and ANw. The results obtained in the scale of EAT-26 were in the CG – 5,17, ANp – 22,70, ANw - 14,57. Healthy controls received in YBOCS mean result 3,53 which differed statistically significant from patients with ANp – 11,43. The mean result in ANw group was 7,15 and was statistically significant different from results of ANp group. There was no significant difference between CG and ANw ($p = 0,13$).

In patients with AN negative correlation between leptin concentration and the YBOCS scale result ($R = -0,27$; $p = 0,04$) as well as positive correlation between concentration of leptin receptors and the YBOCS scale results were found. Also negative correlation between adiponectin level and BDI ($R = 0,33$; $p = 0,01$) and EAT-26 ($R = -0,25$; $p = 0,05$) scales were found.

Conclusions: 1 Patients with anorexia nervosa, both malnourished and after normalization of body weight are significantly different from the healthy controls of leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin. 2. Among patients with anorexia nervosa tested adipocytokines are not normalized even after obtaining appropriate for age and sex BMI, furthermore adiponectin and resistin, despite normalization of body weight even more than in the stage of malnutrition differ from values determined among healthy individuals. Occurring in this group of patients and hiporezystynemia hiperadiponektynemia may be the factors affecting on the course of the disease. 3. Normalization of body weight among the patients with anorexia nervosa does not mean decline of all symptoms. Patients still present the symptoms of eating disorders and depressive disorders. 4. The various adipocytokines correlated with some of the psychopathological

symptoms of the studied disease. Level of leptin and its receptor is associated with a change in obsessive-compulsive symptoms, and adiponectin levels with symptoms of eating disorders and depression. This may indicate their potential role in regulation of emotions and behaviors associated with eating in this group of patients.

9. PIŚMIENICTWO:

1. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatry Association, 1994.
2. Swanson A.S., Crow J.S., Le Grange D., Swendsen J., Merikangas R. K.: Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Adolescents. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68(7): 714-723.
3. Papadopoulos F.C., Ekblom A., Brandt L., Ekselius L.: Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br. J. Psychiatry* 2009; 194(1): 10-17.
4. Treasure J., Claudino A.M., Zucker N.: Eating disorders. *Lancet* 2010; 375(9714): 583-593.
5. Shan X, Yeo GS. Central leptin and ghrelin signalling: comparing and contrasting their mechanisms of action in the brain. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2011; 12(3): 197-209.
6. Lomaba-Albrecht L.A., Styne D.M.: Effect of puberty on body composition. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 2009; 16(1): 10-15.
7. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friednam J. M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
8. Hu E., Liang P., Spiegelman B.M.: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271(18): 10697-10703.
9. Steppan C.M., Bailey S.T, Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312.
10. Kershaw E.E., Flier J.S.: Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(6): 2548–2556.
11. Ibrahim M.M.: Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.* 2010; 11(1): 11-18.

12. Farayn K.N., Karpe F., Fielding B.A., Macdonald I.A., Coppack S.W.: Intergrative physiology of human adipose tissue. In. *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27: 875-888.
13. Faraj M., Lu H.L., Cianflone K.: Diabetes, lipids, and adipocyte secretagogues. *Biochem. Cell. Biol.* 2004; 82(1): 170–190.
14. Rajala M.W., Scherer .E., Minireview: The adipocyte – at the crossroad of energy homeostasis, inflammation and artherosclerosis. *Endocrinol.* 2003; 144(9): 3765-3773.
15. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N.: Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med.* 1997; 3(9): 1029–1033.
16. Bado A., Levasseur S., Attoub S., Kermorgant S., Laigneau J.P., Bortoluzzi M.N., Moizo L., Lehy T., Guerre-Millo M., Le Marchand-Brustel Y., Lewin M.J.: The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394(6695): 790-793.
17. Wiesner G., Vaz M., Collier G. i wsp.: Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(7): 2270–2274.
18. Ahima R.S., Saper C.B., Flier J.S., Elmquist J.K.: Leptin regulation of neuroendocrine systems. *Front. Neuroendocrinol.* 2000; 21(3): 263-307.
19. Ahima R.S., Lazar M.A.: Adipokines and the peripheral and neural control of energy balance. *Mol Endocrinol.* 2008; 22(5): 1023-1031.
20. Sinha M.K., Ohannesian J.P., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Magozin S., Marco C., Caro J.F.: Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.* 1996; 97(5): 1344-1347.
21. Saad M.F., Riad-Gabriel M.G., Khan A., Sharma A., Michael R., Jinagouda S.D., Boyadjian R., Steil G.M.: Diurnal and ultradian rhythmicity of

plasma leptin: effects of gender and adiposity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83(2): 453-459.

22. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D., Lowell B., Maratos-Flier E., Flier J.S.: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382(6588): 250-252.

23. Trayhurn P., Wood I.S.: Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nut.* 2004; 92(3): 347-355.

24. Margetic S., Gazzola C., Pegg G.G., Hill R.A.: Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26(11): 1407-1433.

25. Matarese G.: Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur. Cytokine. Netw.* 2000; 11(1): 7-14.

26. Guzik T.J., Mangalat D., Korbut R.J.: Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *Physiol. Pharmacol.* 2006; 57(4): 505-528.

27. Fonseca-Alaniz M.H., Takada J., Alonso-Vale M.I., Lima F.B.: Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr.* 2007; 83(5): S192-203.

28. Badman M.K, Flier J.S.: The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterol.* 2007; 132(6): 2103-2115.

29. Tartaglia L.A. The leptin receptor. *J. Biol. Chem.* 1997; 272; 6093-6096.

30. Fruhbeck G.: A heliocentric view of leptin. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60: 301-318.

31. Gorska E., Popko K., Stelmaszczyk-Emmel A., Ciepiela O., Kucharska A., Wasik M. Leptin receptors. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15(2): 50-54.

32. Hileman S.M., Pierroz D.D., Masuzaki H., Bjørbaek C., El-Haschimi K., Banks W.A., Flier J.S. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinol.* 2002; 143(3): 775-783.

33. Huang L, Wang Z, Li C. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(9): 6343-6349
34. Wolfe B.E., Jimerson D.C., Orlova C., Mantzoros C.S. Effect of dieting on plasma leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and resistin levels in healthy volunteers. *Clin. Endocrinol.* 2004; 61(3): 332-338.
35. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrinol. Rev.* 2005; 26(3): 439-451.
36. Pajvani U.B., Du X., Combs T.P., Berg A.H., Rajala M.W., Schulthess T., Engel J., Brownlee M., Scherer P.E. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol. Chem.* 2003; 278(11): 9073-9085.
37. Kovacova Z., Tencerova M., Roussel B., Wedellova Z., Rossmeislova L., Langin D., Polak J., Stich V.: The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue. *Int. J. Obes.* 2011 grudzień 06 (wersja elektroniczna).
38. Böttner A., Kratzsch J., Müller G., Kapellen T.M., Blüher S., Keller E., Blüher M., Kiess W J. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 4053-4061.
39. Skowrońska B., Fichna M., Fichna P.: Rola tkanki tłuszczowej w układzie dokrewnym. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.* 2005; 3: 21-29.
40. Yamauchi T., Kadowaki T.: Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *Int. J. Obes.* 2008; 32(7): S13-18.
41. Stofkova A.: Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr. Regul.* 2009; 43(4): 157-168.

42. Vaiopoulos A.G., Marinou K., Christodoulides C., Koutsilieris M.: The role of adiponectin in human vascular physiology. *Int. J. Cardiol.* 2012; 155(2): 188-193.
43. Oshima K., Nampei A., Matsuda M., Iwaki M., Fukuhara A., Hashimoto J., Yoshikawa H., Shimomura I.: Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331(2): 520-526.
44. Hug C., Wang J., Ahmad N.S., Bogan J.S., Tsao T.S., Lodish H.F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2004; 101(28): 10308-10313.
45. Banerjee R.R., Lazar M.A.: Resistin: molecular history and prognosis. *J. Mol. Med.* 2003; 81(4): 218-226.
46. Patel S.D., Rajala M.W., Rossetti L., Scherer P.E., Shapiro L.: Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science* 2004; 304(5674): 1154-1158.
47. Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphee C.H., Smith S.A. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 300(2): 472-476.
48. Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307-312.
49. Janke J., Engeli S., Gorzelniak K., Luft F.C., Sharma A.M. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance *Obes. Res.* 2002; 10(1): 1-5.
50. Rajala M.W., Qi Y., Patel H.R., Takahashi N., Banerjee R., Pajvani U.B., Sinha M.K., Gingerich R.L., Scherer P.E., Ahima R.S.: Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53(7): 1671-1679.

51. Ort T., Arjona A.A., MacDougall J.R., Nelson P.J., Rothenberg M.E., Wu F., Eisen A., Halvorsen Y.D. Recombinant human FIZZ3/resistin stimulates lipolysis in cultured human adipocytes, mouse adipose explants, and normal mice. *Endocrinol.* 2005; 146(5): 2200-2209.
52. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D., Seeley R.J., Baskin D.G.: Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404(6778): 661-671.
53. Berthoud H.R.: Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: who is the boss? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011; 21(6): 888-896.
54. Morrison C.D., Morton G.J., Niswender K.D., Gelling R.W., Schwartz M.W.: Leptin inhibits hypothalamic Npy and Agrp gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289(6): 1051-1057.
55. Grill HJ, Schwartz MW, Kaplan JM, Foxhall JS, Breininger J, Baskin DG.: Evidence that the caudal brainstem is a target for the inhibitory effect of leptin on food intake. *Endocrinol.* 2002; 143(1): 239-246.
56. Fulton S., Pissios P., Manchon R.P., Stiles L., Frank L., Photos E.N., Maratos – Flier E., Flier J.S.: Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron* 2006; 51: 811-822.
57. Leshan R.L., Opland D.M., Louis G.W., Leininger G.M., Patterson C.M., Rhodes C.J., Münzberg H., Myers M.G.: Ventral tegmental area leptin receptor neurons specifically project to and regulate cocaine- and amphetamine-regulated transcript neurons of the extended central amygdala. *Neurosci.* 2010; 30(16): 5713-5723.
58. Kusminski C.M., McTernan P.G., Schraw T., Kos K., O'Hare J.P., Ahima R., Kumar S., Scherer P.E.: Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. *Diabetol.* 2007; 50(3): 634-642.
59. Kos K., Harte A.L., da Silva N.F., Tonchev A., Chaldakov G., James S., Snead D.R., Hoggart B., O'Hare J.P., McTernan P.G., Kumar S.J.: Adiponectin

and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(3): 1129-1136.

60. Fruebis J., Tsao T.S., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson M.R., Yen F.T., Bihain B.E., Lodish H.F.: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001; 98(4): 2005-2010.

61. Qi Y., Takahashi N., Hileman S.M., Patel H.R., Berg A.H., Pajvani U.B., Scherer P.E., Ahima R.S.: Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Cell. Metab.* 2007; 6(1): 55-68.

62. Bjursell M., Ahnmark A., Bohlooly-Y M., William-Olsson L., Rhedin M., Peng X.R., Ploj K., Gerdin A.K., Arnerup G., Elmgren A., Berg A.L., Oscarsson J., Lindén D.: Opposing effects of adiponectin receptors 1 and 2 on energy metabolism. *Diabetes.* 2007; 56(3): 583-593.

63. Brunetti L., Orlando G., Recinella L., Michelotto B., Ferrante C., Vacca M.: Resistin, but not adiponectin, inhibits dopamine and norepinephrine release in the hypothalamus. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 493(1-3): 41-34.

64. Robinson B.E., Kelley L.: Concurrent validity of the Beck Depression Inventory as a measure of depression. *Psychol. Rep.* 1996; 79: 929-930.

65. Garner D.M., Garfinkel P.E.: The Eating Attitudes Test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol. Med.* 1979; 9: 273-279.

66. Goodman W.K., Price L.H., Rasmussen S.A., Mazure C., Fleischmann R.L., Hill C.L., Heninger G.R., Charney D.S.: The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46(11): 1006-1011.

67. Favaro A., Caregaro L., Tenconi E., Bosello R., Santonastaso P.: Time trends in age at onset of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Psychiatry.* 2009; 70(12): 1715-1721.

68. Cole T.J., Faith M.S., Pietrobelli A., Heo M. What is the best measure of adiposity change in growing children: BMI, BMI %, BMI z-score or BMI centile? . *Eur. J. Clin. Nutr.* 2005; 59(3): 419-425.
69. Birmingham C.L., Jones P.J., Orphanidou C., Bakan R., Cleator I.G., Goldner E.M., Phang P.T.: The reliability of bioelectrical impedance analysis for measuring changes in the body composition of patients with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 1996; 19(3): 311-315.
70. Goran M.I.: Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics* 1998; 101: 505-518.
71. Reilly J., Wilson J., Durnin J. V.: Determination of body composition from skinfold thickness: a validation study. *Arch Dis Child* 1995;73: 305-310.
72. Pelleymounter M.A., Cullen M.J., Baker M.B., Hecht R., Winters D., Boone T., Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269(5223): 540-543.
73. Halaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D., Lallone R.L., Burley S.K., Friedman J.M.: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269(5223): 543-546.
74. Morton G.J.: Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J. Physiol.* 2007; 583: 437-443.
75. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyce M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(5): 292-295.
76. Föcker M., Timmesfeld N., Scherag S., Bühren K., Langkamp M., Dempfle A., Sheridan E.M., de Zwaan M., Fleischhaker C., Herzog W., Egberts K., Zipfel S., Herpertz-Dahlmann B., Hebebrand J.: Screening for anorexia

nervosa via measurement of serum leptin levels. *J. Neural. Transm.* 2011; 118(4): 571-578.

77. Estrada V., Serrano-Ríos M., Martínez Larrad M.T., Villar N.G., González López A., Téllez M.J., Fernández C.: Leptin and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treated with antiretroviral therapy *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2002; 29(1): 32-40.

78. Antuna-Puente B., Fève B., Fellahi S., Bastard J.P.: Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes. Metab.* 2008; 34(1): 2-11.

79. Müller T.D., Föcker M., Holtkamp K., Herpertz-Dahlmann B., Hebebrand J. Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. *Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2009; 18(1): 117-129.

80. Misra M., Klibanski A.: Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J. Endocrinol. Invest.* 2011; 34(4): 324-332.

81. Haluzík M., Papezová M., Nedvídková J., Kábrt J.: Serum leptin levels in patients with anorexia nervosa before and after partial refeeding, relationships to serum lipids and biochemical nutritional parameters. *Physiol. Res.* 1999; 48(3): 197-202.

82. Casanueva F.F., Dieguez C., Popovic V., Peino R., Considine R.V., Caro J.F.: Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem. Mol. Med.* 1997; 60(2): 116-120.

83. Dostálová I., Smitka K., Papezová H., Kvasnicková H., Nedvídková J. Increased insulin sensitivity in patients with anorexia nervosa: the role of adipocytokines. *Physiol. Res.* 2007; 56(5): 587-594.

84. Köpp W., Blum W.F., Ziegler A., Mathiak K., Lübbert H., Herpertz S., Deter H.C., Hebebrand J.: Serum leptin and body weight in females with anorexia and bulimia nervosa. *Horm. Metab. Res.* 1998; 30(5): 272-275.

85. Oświecimska J., Ziara K., Geisler G., Broll-Wańska K.: Prospective evaluation of leptin and neuropeptide Y (NPY) serum levels in girls with anorexia nervosa. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2005; 26(4): 301-314.
86. Janas-Kozik M., Stachowicz M., Krupka-Matuszczyk I., Szymshal J., Krysta K., Janas A., Rybakowski J.K.: Plasma levels of leptin and orexin A in the restrictive type of anorexia nervosa. *Regul. Pept.* 2011; 168 (1-3): 5-9.
87. Modan-Moses D., Stein D., Pariente C., Yaroslavsky A., Ram A., Faigin M., Loewenthal R., Yissachar E., Hemi R., Kanety H.: Modulation of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(5): 1843-1847.
88. Misra M., Miller K.K., Almazan C., Ramaswamy K., Aggarwal A., Herzog D.B., Neubauer G., Breu J., Klibanski A. Hormonal and body composition predictors of soluble leptin receptor, leptin, and free leptin index in adolescent girls with anorexia nervosa and controls and relation to insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(7): 3486-3495.
89. Misra M., Miller K.K., Kuo K., Griffin K., Stewart V., Hunter E., Herzog D.B., Klibanski A.: Secretory dynamics of leptin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289(3): 373-381.
90. Hebebrand J., van der Heyden J., Devos R., Köpp W., Herpertz S., Remschmidt H., Herzog W.: Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995; 346(8990): 1624-1625.
91. Hebebrand J., Blum W.F., Barth N., Coners H., Englaro P., Juul A., Ziegler A., Warnke A., Rascher W., Remschmidt H.: Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration. *Mol. Psychiatry* 1997; 2(4): 330-334.
92. Dolezalova R., Lacinova Z., Dolinkova M., Kleiblova P., Haluzikova D., Housa D., Papezova H., Haluzik M.: Changes of endocrine function of adipose

tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin. Endocrinol.* 2007; 67(5): 674-678.

93. Dolezalova R., Lacinova Z., Dolinkova M., Kleiblova P., Haluzikova D., Housa D., Papezova H., Haluzik M.: Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin. Endocrinol.* 2007; 67(5): 674-678.

94. Holtkamp K., Hebebrand J., Mika C., Heer M., Heussen N., Herpertz-Dahlmann. High serum leptin levels subsequent to weight gain predict renewed weight loss in patients with anorexia nervosa. *Psychoneuroendocrinol.* 2004; 29(6): 791-797.

95. Huang L., Wang Z., Li C.: Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(9): 6343-6349.

96. Gorska E., Popko K., Stelmaszczyk-Emmel A., Ciepiela O., Kucharska A., Wasik M.: Leptin receptors. *Eur. J. Med. Res.* 2010; 15: 50-54.

97. Krizova J., Papezova H., Haluzikova D., Parizkova J., Jiskra J., Kotrlikova E., Haas T., Haluzik M.: Soluble leptin receptor levels in patients with anorexia nervosa. *Endocr. Res.* 2002; 28(3): 199-205.

98. Reinehr T., Roth C., Menke T., Andler W.: Adiponectin before and after weight loss in obese children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3790-3794.

99. Delporte M.L., Brichard S.M., Hermans M.P., Beguin C., Lambert M.: Hyperadiponectinaemia in anorexia nervosa. *Clin. Endocrinol.* 2003; 58(1): 22-29.

100. Dolezalova R., Lacinova Z., Dolinkova M., Kleiblova P., Haluzikova D., Housa D., Papezova H., Haluzik M.: Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. *Clin. Endocrinol.* 2007; 67(5): 674-678.

101. Housova J., Anderlova K., Krizová J., Haluzikova D., Kremen J., Kumstyrova T., Papezová H., Haluzik M.J.: Serum adiponectin and resistin

concentrations in patients with restrictive and binge/purge form of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90(3): 1366-1370.

102. Pannacciulli N., Vettor R., Milan G., Granzotto M., Catucci A., Federspil G., De Giacomo P., Giorgino R., De Pergola G.: Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(4): 1748-1752.

103. Ziora K., Oświęcimska J., Świętochowska E., Stojewska M., Ostrowska Z., Suwała A., Pałasz W., Pasierb M., Pikiwicz-Koch A., Dyduch A. Ocena stężeń adiponektyny – hormonu tkanki tłuszczowej w surowicy krwi u dziewcząt z jądłowstrętem psychicznym. *Endokrynol. Pol.* 2010; 1: 30-41.

104. Misra M., Miller K.K., Cord J., Prabhakaran R., Herzog D.B., Goldstein M., Katzman D.K., Klibanski A.: Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(6): 2046-2052.

105. Bosy-Westphal A., Brabant G., Haas V., Onur S., Paul T., Nutzinger D., Klein H., Hauer M., Müller M.J.: Determinants of plasma adiponectin levels in patients with anorexia nervosa examined before and after weight gain. *Eur. J. Nutr.* 2005; 44(6): 355-359.

106. Tagami T., Satoh N., Usui T., Yamada K., Shimatsu A., Kuzuya H.: Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(4): 1833-1837.

107. Iwahashi H., Funahashi T., Kurokawa N., Sayama K., Fukuda E., Okita K., Imagawa A., Yamagata K., Shimomura I., Miyagawa J.I., Matsuzawa Y.: Plasma adiponectin levels in women with anorexia nervosa. *Horm. Metab. Res.* 2003; 35(9): 537-540.

108. Way J.M., Görgün C.Z., Tong Q., Uysal K.T., Brown K.K., Harrington W.W., Oliver W.R., Willson T.M., Kliewer S.A., Hotamisligil G.S.: Adipose tissue

resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(28): 25651-25653.

109. Ziora K.T., Oswiecimska J.M., Swietochowska E., Ostrowska Z., Stojewska M., Gorczyca P., Rojewska K., Ziora-Jakutowicz K., Szczepanska M., Ziora D.: Assessment of serum levels resistin in girls with anorexia nervosa. Part I. Relationship between resistin and body mass index. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2011; 32(5): 691-696.

110. Dostálová I., Kunesova M., Duskova J., Papezova H., Nedvidkova J. Adipose tissue resistin levels in patients with anorexia nervosa. *Nutrition* 2006; 22(10): 977-983.

111. Krízová J., Dolinková M., Lacinová Z., Sulek S., Dolezalová R., Housová J., Krajíčková J., Haluzíková D., Bosanská L., Papezová H., Haluzík M. Adiponectin and resistin gene polymorphisms in patients with anorexia nervosa and obesity and its influence on metabolic phenotype. *Physiol. Res.* 2008; 57(4): 539-546.

112. Rea R., Donnelly R.: Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes. Metab.* 2004; 6(3): 163-170.

113. Wentz E., Gillberg I.C., Anckarsäter H., Gillberg C., Råstam M.: Adolescent-onset anorexia nervosa: 18-year outcome. *Br. J. Psychiatry* 2009; 194(2): 168-174.

114. American Psychiatric Association: Treatment of patients with eating disorders, third edition. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163, 4-54.

115. Pollice C., Kaye W.H., Greeno C.G., Weltzin T.E.: Relationship of depression, anxiety, and obsessionality to state of illness in anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 1997; 21(4): 367-376.

116. Speranza M., Corcos M., Levi G., Jeammet P.: Obsessive-compulsive symptoms as a correlate of severity in the clinical presentation of eating

- disorders: measuring the effects of depression. *Eat. Weight. Disord.* 1999; 4(3): 121-127.
117. Meehan K.G., Loeb K.L., Roberto C.A., Attia E.: Mood change during weight restoration in patients with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 20.; 39(7): 587-589.
118. Verhagen L.A., Luijendijk M.C., Adan R.A.: Leptin reduces hyperactivity in an animal model for anorexia nervosa via the ventral tegmental area. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(3): 274-281.
119. Hommel J.D., Trinko R., Sears R.M., Georgescu D., Liu Z.W., Gao X.B., Thurmon J.J., Marinelli M., DiLeone R.J.: Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron.* 2006; 51(6): 801-810.
120. Liu J., Perez S.M., Zhang W., Lodge D.J., Lu X.Y.: Selective deletion of the leptin receptor in dopamine neurons produces anxiogenic-like behavior and increases dopaminergic activity in amygdala. *Mol. Psychiatry* 2011; 16(10): 1024-1038.
121. Finger B.C., Dinan T.G., Cryan J.F.: Leptin-deficient mice retain normal appetitive spatial learning yet exhibit marked increases in anxiety-related behaviours. *Psychopharmacol.* 2010; 210(4): 559-568.
122. Liu J., Garza J.C., Bronner J., Kim C.S., Zhang W., Lu X.Y.: Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacol.* 2010;207(4): 535-545.
123. Guo M., Lu Y., Garza J.C., Li Y., Chua S.C., Zhang W., Lu B., Lu X.Y.: Forebrain glutamatergic neurons mediate leptin action on depression-like behaviors and synaptic depression. *Transl. Psychiatry* 2012 luty 21 (wersja elektroniczna).
124. Yadav V.K., Oury F., Tanaka K.F., Thomas T., Wang Y., Cremers S., Hen R., Krust A., Chambon P., Karsenty G.:Leptin-dependent serotonin control of appetite: temporal specificity, transcriptional regulation, and therapeutic implications. *J. Exp. Med.* 2011; 208(1): 41-52.

125. Lu X.Y., Kim C.S., Frazer A., Zhang W.: Leptin: a potential novel antidepressant. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2006; 103(5): 1593-1598.
126. Atmaca M., Ustundag B., Metin K., Topuz M.: Low plasma adiponectin levels in obsessive-compulsive disorder. *J. Affect. Disord.* 2009; 117(3): 205-207.
127. Emül H.M., Serteser M., Kurt E., Ozbulut O., Guler O., Gecici O.: Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31(6): 1270-1274.
128. Monteleone P., Di Lieto A., Tortorella A., Longobardi N., Maj M.: Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: relationship to body weight, eating patterns, psychopathology and endocrine changes. *Psychiatry. Res.* 2000 May 15;94(2): 121-129.
129. Lawson E.A., Miller K.K., Blum J.I., Meenaghan E., Misra M., Eddy K.T., Herzog D.B., Klibanski A. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin. Endocrinol.* 2012; 76(4): 520-525.
130. Nakai Y., Hamagaki S., Kato S., Seino Y., Takagi R., Kurimoto F.: Role of leptin in women with eating disorders. Nakai Y, Hamagaki S, Kato S, Seino Y, Takagi R, Kurimoto F. *Int. J. Eat. Disord.* 1999; 26(1): 29-35.
131. Westling S., Ahrén B., Träskman-Bendz L., Westrin A.: Low CSF leptin in female suicide attempters with major depression. *J. Affect. Disord.* 2004; 81(1): 41-48.
132. Jow G.M., Yang T.T., Chen C.L.: Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J. Affect. Disord.* 2006; 90(1): 21-27.
133. Thundyil J., Pavlovski D., Sobey C.G., Arumugam T.V.: Adiponectin receptor signalling in the brain. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 165(2): 313-327.

134. Lehto S.M., Huotari A., Niskanen L., Tolmunen T., Koivumaa-Honkanen H., Honkalampi K., Ruotsalainen H., Herzig K.H., Viinamäki H., Hintikka J.: Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 2010; 121(3): 209-215.
135. Leo R., Di Lorenzo G., Tesauro M., Cola C., Fortuna E., Zanasi M., Troisi A., Siracusano A., Lauro R., Romeo F.: Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. *Neurosci. Lett.* 2006; 407(3): 211-213.
136. Ari M., Ozturk O.H., Bez Y., Arica S., Can Y., Erduran D.: Serum adiponectin and resistin levels in patients with obsessive compulsive disorder. *J. Affect. Disord.* 2012; 136(3): 979-982.
137. Mamalakis G., Kiriakakis M., Tsibinos G., Hatzis C., Flouri S., Mantzoros C., Kafatos A.: Depression and serum adiponectin and adipose omega-3 and omega-6 fatty acids in adolescents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006; 85(2): 474-479.