

Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatek chorych na anoreksję

Assessment of neuropeptide Y, leptin and leptin-receptor concentrations in teenagers suffering from anorexia nervosa

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska

Klinika Patologii Ciąży I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Streszczenie

Wstęp: Jadłowstręt psychiczny zajmuje trzecie miejsce pod względem częstości wśród przewlekłych chorób występujących u nastolatków będąc chorobą o dużym ryzyku śmierci. Dominującym objawem jest uporczywe i celowe dążenie do spadku masy ciała wywoływane i/lub podtrzymywane przez osobę chorą prowadzące do wyniszczenia. Jak dotąd jego przyczyna pozostaje nieznana i prawdopodobnie jest ona wieloczynnikowa. W przebiegu choroby dochodzi do powikłań wielonarządowych, zaburzeń endokrynnych oraz zaburzeń gospodarki energetycznej. Wśród związków chemicznych mających wpływ na regulację odczuwania głodu i sytości wymieniane są neuropeptyd Y i leptyna. Neuropeptyd Y odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy energetycznej organizmu, zachowań żywieniowych, rytmu dobowego, funkcji seksualnych oraz czynności układu rozrodczego. Stężenie neuropeptydu Y wzrasta w czasie głodu i maleje po przyjęciu pokarmu. W jadłowstręcie psychicznym stężenie neuropeptydu Y wzrasta, hamując wydzielanie gonadoliberyny i gonadotropin. Leptyna wpływa na odczuwanie głodu, jej synteza zachodzi między innymi w tkance tłuszczowej. Ma ona także wpływ na zaburzenia miesiączkowania. Wzrost stężeń leptyny z towarzyszącym wzrostem tłuszczowej masy ciała jest uznany za czynnik wpływający na pokwikanie i powrót czynności osi podwzgórzowo – przysadkowo – gonadalnej u osób niedożywionych. W okresie głodu i ograniczeń kalorycznych stężenie leptyny zmniejsza się niezależnie od stopnia zmniejszania się ilości tkanki tłuszczowej.

Cel pracy. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatek chorych na jadłowstręt psychiczny.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono w latach 2007 –2011 w grupie nastolatek chorych na jadłowstręt psychiczny. Grupa badana liczyła 45 nastolatek leczonych z powodu anoreksji. Grupę kontrolną liczącą 59 osób stanowiły zdrowe, miesiączkujące regularnie od co najmniej roku dziewczęta, w podobnym wieku. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Do wykonania oznaczeń hormonalnych pobierano krew żylną. Stężenia leptyny, receptora leptyny, neuropeptydu Y oznaczano testami immunoenzymatycznymi.

Adres do korespondencji:

Agata Karowicz-Bilińska
Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa, UM w Łodzi
Polska, 94-029 Łódź, ul. Wileńska 37
tel./fax: +48 42 68 04 725
e-mail: agakar@interia.pl

Otrzymano: 17.10.2012
Zaakceptowano do druku: 15.03.2013

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję.

Wyniki: W grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie niższe wartości następujących parametrów: średnie BMI – (14,6 vs. 19,83), medianę stężenia leptyny – (3,79 vs. 12,09), wskaźnik LEP/BMI – (0,1986 vs. 0,5701). Wyższe wartości w grupie badanej stwierdzono oceniając: niedobór masy ciała liczony w % – (23,09 vs. 3,91), stężenie neuropeptydu Y – (0,33 vs. 0,19), wskaźnik NPY/BMI – (0,023 vs. 0,0095), stężenie receptora leptyny – (30,25 vs. 19,45), wskaźnik LR/BMI – (2,1048 vs. 0,9744).

Wnioski. Niskie wartości stężenia leptyny korelują ze wzrostem stężeń receptora leptyny. Stwierdzono dodatnią korelację niedoboru masy ciała z wartościami stężeń receptora dla leptyny i wskaźnika LR/BMI. Obserwowano znamioną ujemną zależność między ubytkiem masy ciała a stężeniem leptyny. Rosnące wraz z niedoborem masy ciała stężenie neuropeptydu Y przy jednoczesnych wysokich stężeniach leptyny mogą sugerować zaburzenia ich osi regulacyjnej.

Słowa kluczowe: **anoreksja / neuropeptyd-Y / leptyna / receptor leptyny /**

Abstract

Introduction: Anorexia nervosa (AN) is the third most common chronic disorder affecting adolescents and is associated with high mortality risk. The predominant symptom of anorexia nervosa is persistent and intentional striving to achieve weight loss initiated and/or sustained by the patient, leading to cachexia. Until now the cause of the condition remains unknown, but seems to be multifactorial. Patients with AN develop multi-organ complications and endocrine disorders affecting multiple disturbances of energy metabolism. Neuropeptide Y and leptin can be found between chemical substances regulating feelings of hunger and satiety. Neuropeptide Y plays the main role in the regulation of energetic homeostasis of the organism, feeding customs, sexual and reproductive functions. Concentration of neuropeptide Y increases during starvation and decreases after feeding. In anorexia nervosa the concentration of neuropeptide Y increases and, by doing that, decreases the excretion of gonadolibernes and gonadotropines. Leptin influences the feeling of hunger and its synthesis takes part, among others, in adiposal tissue. It also influences the menstruation disturbances. Rising leptin concentrations, with accompanying increasing adiposity, is known to be the main factor influencing the puberty and the reverse of the malfunction of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in malnourished persons. During hunger and low calorie intake, leptin concentration decreases, independently of adiposity.

Aim: The main aim of the study was to assess concentrations of neuropeptide Y, leptin and leptin receptor in teenagers treated for anorexia nervosa

Materials and methods: The study was conducted between 2007- 2011 in a group of 45 female teenagers with anorexia nervosa and a control group consisting of 59 healthy, regularly menstruating female age peers. Concentrations of leptin, leptin receptor, and neuropeptide Y (NPY) have been determined by using immunoenzymatic tests. Blood samples were obtained in fasting state. The Ethics Committee of the Medical University of Lodz approved of the study.

Results: There were statistically significant differences between mean values of BMI (14.6 vs. 19.83), median value of leptin concentration (3.79 vs. 12.09), proportions of LEP/BMI (0.1986 vs. 0.5701) in the study group when compared to controls. Higher values were found in the study group if compared to the percentage of body mass insufficiency - (23.09 vs. 3.91), neuropeptide Y concentration – (0.33 vs. 0.19), proportions of NPY/BMI – (0.023 vs. 0.0095), concentration of leptin receptor – (30.25 vs. 19.45), proportions of LR/BMI – (2.1048 vs. 0.9744).

Conclusions: Low concentrations of leptine correlate to high concentrations of leptin receptor. A positive correlation between low body mass index and leptin receptor concentration and proportions of LR to BMI was found. A negative correlation was found between body mass loss and leptin concentration. The increasing concentration of neuropeptide Y, correlated to body mass deficiency with existing high concentrations of leptin, could suggest disturbances of their regulatory axis.

Key words: **anorexia nervosa / neuropeptide Y / leptin / leptin receptor /**

Wstęp

Anoreksja – jadłowstręt psychiczny zajmuje trzecie miejsce pod względem częstości wśród przewlekłych chorób występujących u nastolatków [1]. Podstawą do rozpoznania jadłowstrętu psychicznego jest: odmowa utrzymania masy ciała minimalnej dla wieku i wzrostu lub jakiegokolwiek większej masy ciała (tj. utrata masy ciała <85% masy należnej lub nieprzybieranie na wadze w okresie wzrostu organizmu, prowadzące do utrzymania masy ciała <85% masy należnej), silny lęk przed przyrostem masy ciała lub otyłością mimo niedoboru masy ciała, zaburzenia w postrzeganiu własnego ciała, jego kształtu lub rozmiaru; przesadny wpływ masy lub kształtu ciała na samoocenę; negowanie lub bagatelizowanie znaczenia swojej małej masy ciała, brak miesiączek (u kobiet miesiączkujących brak co najmniej trzech kolejnych cykli miesiączkowych – również wtedy, jeśli miesiączki występują jedynie po podaniu leków hormonalnych) [2, 3, 4]. Anoreksja dotyczy głównie dziewcząt w okresie dorastania i kobiet w wieku 18–25 lat, głównie rasy białej. W populacji ogólnej jadłowstręt psychiczny występuje w około 1–2% [2, 5]. Wśród osób dorosłych stwierdza się anoreksję u 0,2–0,8% [5]. Opublikowane w 2007 roku badanie Hudsona na populacji amerykańskiej oceniło częstość anoreksji na 0,9% wśród kobiet oraz 0,3% wśród mężczyzn [6].

U osób chorych na anoreksję występują: zaburzenia endokrynologiczne, brak miesiączki, osteoporoza, zaburzenia psychiczne – dystymia, zespół depresyjny, objawy lękowe, zespół obsesyjno-kompulsyjny, problemy społeczne – izolacja, niezdolność do autonomii.

Intensywne odchudzanie prowadzące do wyniszczenia, może również stanowić zagrożenie dla życia. Po 20 latach trwania anoreksji współczynnik śmiertelności wynosi około 20 %. Głównymi przyczynami zgonów w jadłowstręcie są niedożywienie i jego powikłania – głównie niewydolność serca i zaburzenia elektrolitowe oraz samobójstwa [7].

Zgodnie z teorią wieloczynnikową, obecnie uważa się, że mimo wpływu czynników środowiskowych i psychologicznych ważną rolę w etiologii anoreksji odgrywają również czynniki biologiczne. Za najważniejsze czynniki w etiopatogenezie anoreksji uważa się: wrodzone predyspozycje do zachorowania, zaburzenia funkcji endokrynnych, organiczne uszkodzenia ośrodków odpowiedzialnych za odczuwanie głodu i sytości. Badania z zakresu biologii molekularnej sugerują również istnienie genetycznych predyspozycji do występowania jadłowstrętu [2, 7, 8].

Ryzyko zachorowania na anoreksję u krewnych pierwszego stopnia osób chorych wynosi od 5 do 10 % [9]. Stwierdzono również, że genetyczne wpływy zaczynają być zauważalne w grupie dzieci po rozpoczęciu okresu dorastania, z czego wynika, że hormony płciowe mogą mieć wpływ na ujawnienie się genetycznych predyspozycji [10]. Podjęto badania nad zjawiskiem sprzężenia genetycznego, które mają umożliwić identyfikowanie genów kodujących receptory hormonów powiązanych z zaburzeniami jedzenia. Badano geny kodujące receptory serotoniny, dopaminy, adrenergiczny, leptyny, NPY5, NPY1, melanokortyny-4, wyniki jednak jak dotąd są niejednoznaczne [11, 12].

Ważnym elementem indywidualnej podatności na anoreksję jest obecność czynników neuroendokrynnych, czyli zaburzeń czynności osi przysadkowo-podwzgórzowej, zaburzeń w układzie serotoninergetycznym, zmian aktywności katecholaminergicznej w różnych strukturach OUN [13, 14].

W anoreksji obserwowane jest występowanie zaburzeń funkcji neuroendokrynnych podwzgórza – wtórnych wynikających z wyniszczenia organizmu lub pierwotnych – ujawniających się w czasie dojrzewania. Wiele hormonów i neuropeptydów związanych jest z kontrolą sytości i głodu: serotonina, leptyna, NPY, noradrenalina, dopamina, opioidy wpływając również na nastrój, postrzeganie obrazu ciała oraz na wyższe funkcje psychiczne [2, 8].

Podstawą zmian zachodzących w organizmie podczas głodowania są zmiany hormonalne i neurohormonalne. Największy wpływ mają zaburzenia regulacji podwzgórzowo-przysadkowej, które wpływają na dysfunkcję przysadki i w następstwie zmiany hormonalne w całym organizmie. Towarzyszy temu również zaburzenie metabolizmu obwodowego hormonów [15, 16].

Zaburzenia hormonalne objawiają się wysokim stężeniem kortyzolu i hormonu wzrostu, zahamowaniem pulsacyjnej sekrecji LH–FSH, niskim stężeniem i brakiem pulsacyjnej sekrecji LH przy prawidłowym lub niskim FSH, niskim stężeniem estradiolu i progesteronu u kobiet, prawidłowym stężeniem prolaktyny, niskim stężeniem IGF1, niskim stężeniem T3 całkowitej [17, 18, 19].

Kluczowe znaczenie z patomechanizmie zaburzeń miesiączkowania występujących w anoreksji ma zmniejszone wydzielanie leptyny. Powiązano zanik miesiączki ze zmniejszeniem stężenia leptyny we krwi mniejszym niż 1,85ng/ml [20, 21].

Wzrost stężeń leptyny z towarzyszącym wzrostem tłuszczowej masy ciała jest uznany za czynnik spustowy zarówno początku pokwitania jak i powrotu czynności osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej u osób niedożywionych. Leptyna może również bezpośrednio oddziaływać na syntezę lub wydzielanie GnRH lub gonadotropin, a nawet bezpośrednio wpływać na jajniki [17].

Stężenia leptyny korelują ze stężeniami IGF-1, którego wydzielanie szybko maleje podczas stosowania diet restrykcyjnych. IGF-1 może być czynnikiem niezależnie wpływającym na regulację wydzielania leptyny. Jest też jednym z głównych hormonów gospodarki energetycznej, zmniejsza apetyt, powoduje wzrost temperatury i wydatku energetycznego, zwiększa wydzielanie GnRH. Stężenie leptyny w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym w jadłowstręcie psychicznym jest obniżone [20, 22, 23].

W okresie głodu i ograniczeń kalorycznych stężenie leptyny zmniejsza się niezależnie od stopnia zmniejszania się ilości tkanki tłuszczowej, co wydaje się mieć znaczenie ochronne. Anorektyczne działanie leptyny nasila się przy zwiększonych stężeniach CRH [24]. Niskie wartości leptyny utrzymują się wiele lat po leczeniu, nawet u pacjentek, które znaczenie zwiększyły masę ciała [19].

Czynnikami pobudzającymi łaknienie są: neuropeptyd Y – wytwarzany w jądrze łukowatym, MDH – hormon koncentrujący melanokortynę, białko Agouti, galanina, opioidy – β -endorfina, dynorfina oraz oreksyny, a czynnikami hamującymi łaknienie są: α -melanokortyna (α -MSH), czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF), neurotensyna, urokortyna, amid peptydu glukagonopodobnego (GLP-1), peptyd regulowany kokainą i amfetaminą (CART), cholecystokinina (CCK), polipeptyd trzustkowy (PP) oraz czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) [25].

Neuropeptyd Y odgrywa ważną rolę w regulacji homeostazy energetycznej organizmu, zachowań żywieniowych, rytmu

dobowego, funkcji seksualnych oraz czynności układu rozrodczego. Stężenie neuropeptydu Y wzrasta w czasie głodu i maleje po przyjęciu pokarmu [22]. W jadłowstręcie psychicznym stężenie neuropeptydu Y wzrasta, hamując wydzielanie gonadoliberyny i gonadotropin [26, 27]. W płynie mózgowo – rdzeniowym osób chorych na jadłowstręt uzyskano podwyższone stężenie neuropeptydu Y [25, 28].

U osób zdrowych w warunkach nieograniczonego poboru pokarmu insulina i leptyna hamują aktywność podwzgórzowych neuronów NPY, a pobudzają neurony uwalniające CRF, wpływając więc hamująco na łaknienie. Podczas głodzenia się stężenie leptyny gwałtownie zmniejsza się, zwiększa się natomiast wytwarzanie neuropeptydu Y przez neurony jądra łukowego [25, 29]. Obniżenie stężenia neuropeptydu Y w porównaniu z grupą kontrolną i brak wzrostu w odpowiedzi na niskie stężenie leptyny, świadczy o zaburzonej zależności leptyna – neuropeptyd Y w przebiegu anoreksji [22, 28].

Stężenie neuropeptydu Y we krwi obwodowej w anoreksji może być podwyższone albo obniżone, w płynie mózgowo – rdzeniowym chorych jego wartości są podwyższone [24,30]. Stężenie NPY normalizuje się po zwiększeniu masy ciała, a często dopiero po powrocie miesiączek. Działanie NPY jest hamowane przez podwyższone stężenie CRH, które jest jedną z patofizjologicznych przyczyn tej choroby [19].

Cel pracy

Celem pracy jest: ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję – jadłowstręt psychiczny.

Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w grupie dziewcząt chorych na jadłowstręt psychiczny, które zdiagnozowano na podstawie klasyfikacji DSM IV i leczono w Oddziale Psychiatrii oraz Ambulatorium Szpitala Klinicznego przy ul. Litewskiej w Warszawie w latach 2007–2011. Grupa badana liczyła 45 nastolatków leczonych z powodu anoreksji. Grupę kontrolną liczącą 59 osób stanowiły zdrowe, miesiączkujące regularnie od co najmniej roku dziewczęta, w podobnym wieku. Żadna z badanych nie przyjmowała hormonów płciowych, ani też leków mających wpływ na metabolizm.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Do badania zakwalifikowano osoby, które wyraziły pisemną zgodę. Zagwarantowano możliwość odmowy przystępowania do dalszej części badań oraz rezygnacji bez podania przyczyny.

Do wykonania oznaczeń hormonalnych krwi żylną pobierano między godziną 7 a 10 rano na czczo z żył zgięcia łokciowego, a u dziewcząt z grupy kontrolnej regularnie miesiączkujących i u chorych na anoreksję, u których miesiączka powróciła pobrano krew w ten sam sposób między 5 a 7 dniem cyklu. Próbkę po pobraniu na skrzep (surowica) pozostawiano w temp. pokojowej przez minimum 30 minut i odwirowywano 10 minut x 1500 g (w temp. pokojowej). Po odwirowaniu surowicę pipetowano do przygotowanych plastikowych probówek typu Eppendorf dzieląc je na 5 porcji minimum po 0.5ml. Do momentu oznaczenia próbki surowicy przechowywano w temperaturze -70°C. Każde oznaczenie wykonywane było ze świeżo rozmrożonej próbki.

Tabela I. Opis porównywanych grup.

	Grupa z anoreksją Średnia	SD	Grupa kontrolna Średnia	SD
wyjściowe BMI w kg/m ²	14,8920	1,52189	19,83	2,1975
niedobór mc w %	23,3649	6,79374	3,91	1,7078
wiek PM [lata]	12,2300	0,88632	12,6439	3,8503

W tabeli I zamieszczono charakterystykę porównywanych grup.

Pacjentki chorujące na jadłowstręt psychiczny charakteryzowało średnie BMI 14,89. Na początku hospitalizacji średni niedobór masy ciała liczony w % wynosił 23,09, co stanowiło średni ubytek masy ciała sprzed zachorowania 24,135%. Pacjentki przed przyjęciem do szpitala chorowały na jadłowstręt psychiczny średnio przez 10 miesięcy, a objawy choroby stały się zauważalne dla otoczenia przeciętnie w wieku 13,67 lat. Najniższa masa ciała dziewcząt wynosiła średnio 37 kg. Maksymalny ubytek masy ciała w chorobie to przeciętnie 13,9 kg, co stanowiło średnio 27,59% masy ciała sprzed choroby.

Grupę kontrolną stanowiło 59 dziewcząt ze średnim BMI wynoszącym 19,83 oraz niedoborem masy ciała liczonym w % i wynoszącym 3,91.

U wszystkich chorych dziewcząt występował pierwotny (11 osób) lub wtórny brak miesiączki (34 osoby). Pacjentki z pierwotnym brakiem miesiączki miały przeciętnie 14,17 lat. U chorych z grupy badanej z wtórnym zanikiem miesiączki pierwsza miesiączka występowała przeciętnie w wieku 12,08 lat, natomiast zatrzymanie miesiączkowania pacjentki stwierdziły w wieku średnio 13,96 lat. W okresie, w którym wystąpił brak miesiączki dziewczęta przeciętnie ważyły 48,4 kg. Stwierdzono, że do tego czasu pacjentki schudły przeciętnie 5 kg.

Oznaczenie stężenia leptyny oraz receptora leptyny w surowicy

Oznaczenia stężenia leptyny i receptora leptyny wykonywano testami immunoenzymatycznymi typu sandwich odpowiednio Human Leptin ELISA Clinical Range oraz Human Leptin Receptor ELISA firmy BioVendor (Czech Republic).

Kalibratory, wzorce oraz surowice pacjentów inkubowano z płytką opłaszczoną poliklonalnym przeciwciałem swoistym odpowiednio do ludzkiej leptyny lub receptora leptyny. Po wypłukaniu substancji niezwiązanych z fazą stałą dodawano poliklonalne przeciwciało skierowane przeciwko ludzkiej leptynie lub jej receptorowi znakowane peroksydazą chrzanową i ponownie inkubowano płytkę. Po wypłukaniu niezwiązanego nadmiaru znakowanego przeciwciała dodawano roztwór substratu TMB. Reakcję zatrzymywano poprzez zakwaszenie. Intensywność barwy poszczególnych dołków mierzono za pomocą automatycznego czytnika płytek ELISA Multiscan Ex (Labsystems; Finland) przy długości fali 450 nm. Do analizy wyników używano programu Ascent Software Version 2.6 (Labsystems, Finland).

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję.

Najniższe wykrywalne tą metodą stężenie substancji wynosiło 0,2 ng/ml dla leptyny oraz 0,4 ng/ml dla receptora leptyny. W przypadku uzyskania wyników przewyższających absorpcję najbardziej stężonego kalibratora (50 ng/ml dla leptyny i 100 ng dla receptora leptyny), dokonywano ponownego pomiaru absorpcji dołków płytki przy długości fali 405 nm.

Sporządzano nową krzywą wzorcową i względem niej określano odpowiednio stężenie leptyny lub receptora leptyny w próbkach odpowiednio powyżej 50 ng/ml lub 100 ng/ml. Stężenia leptyny i receptora leptyny przedstawione są w ng/ml.

Oznaczanie stężenia neuropeptydu Y (NP-Y) w surowicy

Oznaczenia wykonywano testem immunoenzymatycznym ELISA typu kompetycyjnego Neuropeptide Y (human, rat, mouse) EIA kit firmy Peninsula Laboratories (USA).

Do pomiaru ilościowego neuropeptydu Y nie wymagającego wstępnej ekstrakcji z surowicy. Płytkę opłaszczoną drugorzędowym, poliklonalnym przeciwciałem rozpoznającym fragment Fc pierwszorzędowego przeciwciała skierowanego przeciwko ludzkiemu peptydowi NP-Y inkubowano z pipetowanymi do odpowiednich komórek wzorcami, kalibratorami lub surowicą pacjentów oraz przeciwciałem anty NP-Y i biotynylowanym peptydem NP-Y zgodnie z sugerowanym przez producenta protokołem V. Po wypłukaniu substancji niezwiązanych z fazą stałą dodawano roztwór streptawidyny znakowanej peroksydazą chrzanową i ponownie inkubowano płytkę. Po wypłukaniu niezwiązanego nadmiaru streptawidyny dodawano roztwór substratu TMB w celu uzyskania reakcji barwnej.

Reakcję zatrzymywano poprzez dodanie 2N kwasu solnego. Intensywność barwy poszczególnych komórek mierzono za pomocą automatycznego czytnika płytek ELISA Multiscan Ex (Lab-systems; Finland) przy długości fali 450 nm.

Do analizy wyników używano programu Ascent Software Version 2.6 (Lab-systems, Finland). Najniższe wykrywalne tą metodą stężenie NP-Y wynosiło 0,13 ng/ml. Stężenia neuropeptydu Y przedstawione są w ng/ml.

Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne uzyskanych wyników przeprowadzono stosując program Excel 97.

Zmienne ciągle przedstawiono jako mediany ze względu na znaczące odchylenie od rozkładu normalnego. Do porównań zmiennych ciągłych wykorzystano nieparametryczny test U Manna-Whitney'a. Do porównań par zależnych – pomiarów badanych parametrów w poszczególnych punktach badania – wykorzystano test Wilcozona. Do porównań pomiędzy więcej niż dwoma grupami zastosowano nieparametryczną analizę wariancji Kruskala-Wallis.

Istotne wyniki analizy wariancji weryfikowano testem Manna-Whitney'a z poprawką Bonferroni'ego w celu wykazania różnic między grupami. W związku z odstępstwem rozkładów badanych parametrów od rozkładu normalnego, w większości badań za miarę tendencji centralnej (przeciętną) przyjęto medianę.

Analizę korelacji przeprowadzono za pomocą analizy korelacji rang Spearmana. Za próg istotności statystycznej uznawano wartość $p < 0,05$. Do obliczeń wykorzystano pakiet statystyczny STATISTICA (StatSoft, Tulsa, USA).

Wyniki

Ocenie poddano wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny we krwi żyłnej w obydwu porównywalnych grupach wyniki przedstawiono poniżej.

W grupie badanej uzyskano następujące średnie wartości stężenia: neuropeptydu Y – 0,347 ng/ml, leptyny – 13,985 ng/ml, mediana 3,790, receptora leptyny – 31,638 ng/ml.

Osobom z grupy kontrolnej oznaczono również te same parametry co grupie badanej, a wyniki zamieszczono w tabeli III.

Tabela II. Stężenie neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny w grupie chorych z anoreksją.

Grupa z anoreksją	Średnia	Mediana	SD
NPY [ng/ml]	0,347	0,330	0,139
Leptyna [ng/ml]	13,985	3,790	3,435
Receptor leptyny [ng/ml]	31,638	30,250	7,765

Tabela III. Stężenie neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny w grupie kontrolnej.

Grupa kontrolna	Średnia	Mediana	SD
NPY [ng/ml]	0,241	0,190	0,175
Leptyna [ng/ml]	13,355	12,090	7,577
Receptor leptyny [ng/ml]	20,224	19,450	5,851

Tabela IV. Porównanie poszczególnych parametrów w grupach badanej i kontrolnej.

	Grupa kontrolna	Grupa badana	P
	Mediana	Mediana	
wyściowe BMI [kg/m ²]	19,8300	14,6000	0.000000
niedobór mc w %	3,9100	23,0900	0.000000
NPY [ng/ml]	0,1900	0,3300	0.000088
NPY/BMI [ngm ² /mlkg]	0,0095	0,0230	0.000000
Leptyna [ng/ml]	12,0900	3,7900	0.000000
LEP/BMI [ngm ² /mlkg]	0,5701	0,1986	0.000000
Rec lept [ng/ml]	19,4500	30,2500	0.000000
LR/BMI [ngm ² /mlkg]	0,9744	2,1048	0.000000

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję.

Tabela V. Korelacja między wartościami BMI na początku badania u pacjentek z anoreksją a wybranymi oznaczeniami hormonalnymi.

Korelacja między wartościami BMI na początku leczenia a wybranymi parametrami	Spearman - R	t (N-2)	P
NPY	-0,181318	-0,92187	0,365408
NPY/BMI	-0,301512	-1,58114	0,126416
Leptyna	0,287269	1,40670	0,173485
LEP/BMI	0,172361	0,82073	0,420605
Rec dla lept	-0,153682	-0,77765	0,444075
LR/BMI	-0,384909	-2,08520	0,047418

Tabela VI. Korelacje niedoboru masy ciała grupy badanej z badanymi parametrami hormonalnymi.

Korelacja niedoboru masy ciała w % z innymi parametrami	Spearman - R	t (N-2)	P
NPY	0,065393	0,32767	0,745891
NPY/BMI	0,023508	0,11757	0,907346
Leptyna	-0,365297	-1,84060	0,079210
LEP/BMI	-0,307023	-1,51315	0,144476
Receptor dla leptyny	0,437252	2,43096	0,022566
LR/BMI	0,519005	3,03593	0,005538

Tabela VII. Korelacja procentowego ubytku masy ciała w odniesieniu do stanu przed chorobą z wartościami wybranych parametrów biochemicznych

Korelacja procentowego ubytku masy ciała w odniesieniu do stanu sprzed choroby z wybranymi parametrami	Spearman - R	t (N-2)	P
NPY	-0,307324	-1,58214	0,126708
NPY/BMI	0,066667	0,32733	0,746259
Leptyna	-0,464427	-2,40317	0,025576
LEP/BMI	-0,407115	-2,04257	0,053850
Receptor dla leptyny	0,257480	1,30540	0,204132
LR/BMI	0,355214	1,86159	0,074953

W grupie kontrolnej uzyskano średnie wartości badanych parametrów: neuropeptydu Y – 0,241 ng/ml, leptyny – 13,355 ng/ml, mediana 12,090, receptora leptyny – 20,22 ng/ml.

Następnie porównano grupę kontrolną z grupą badaną pod względem wartości BMI oraz niedoboru masy ciała. Porównano między ocenianymi grupami wskaźnik wartości neuropeptydu Y w odniesieniu do BMI, leptyny w stosunku do BMI, receptora leptyny w odniesieniu do BMI. Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli IV.

Na podstawie wyników badań uzyskanych z krwi stwierdzono, że grupa badana różni się w sposób istotny od kontrolnej wszystkimi porównywanymi parametrami.

W grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie niższe wartości następujących parametrów: średnie BMI – (14,6 vs. 19,83), stężenie leptyny – (3,79 vs. 12,09), wskaźnik LEP/BMI – (0,1986 vs. 0,5701),

Wyższe wartości w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono w następujących parametrach: niedobór masy ciała liczony w % – (23,09 vs. 3,91), stężenie neuropeptydu Y – (0,33 vs. 0,19), wskaźnik NPY/BMI – (0,023 vs. 0,0095), stężenie receptora leptyny – (30,25 vs. 19,45), wskaźnik LR/BMI – (2,1048 vs. 0,9744).

W grupie badanej analizowano również korelację wartości BMI pacjentek z anoreksją z poszczególnymi parametrami hormonalnymi, co przedstawiono w tabeli V.

Obserwowano statystycznie istotną ujemną zależność między BMI ocenianym na początku obserwacji a LR/BMI.

Poddano również analizie korelację niedoboru masy ciała pacjentek z jadłowstrętem psychicznym z poszczególnymi oznaczeniami hormonalnymi, co przedstawiono w tabeli VI.

W grupie badanej stwierdzono istotną statystycznie korelację niedoboru masy ciała ze stężeniem receptora dla leptyny, wskaźnikiem LR/BMI. Korelacja niedoboru masy ciała z wartościami stężeń receptora dla leptyny była przeciętna i dodatnia, a z LR/BMI – wysoka i dodatnia.

Poszukiwano również zależności między ubytkiem masy ciała związanym z chorobą liczoną jako różnica masy ciała przed chorobą i na początku leczenia oraz stężeniami hormonów. Uzyskane wyniki przedstawia tabela VII.

Obserwowano znamienne statystycznie ujemną zależność między wielkością procentowego ubytku masy ciała a wartościami stężeń leptyny. Zbadano również zależności między maksymalnym ubytkiem masy ciała, liczoną jako różnica między masą ciała zbadaną podczas pierwszej oceny stanu zdrowia a uzyskaną z wywiadu najniższą masą ciała oraz wartościami stężeń wybranych hormonów. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli VIII.

Badając te parametry nie stwierdzono żadnych znamienych statystycznie wzajemnych korelacji.

Następnie poddano analizie wpływ czasu trwania anoreksji przed hospitalizacją na parametry biochemiczne. Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli IX.

Nie uzyskano istotnych statystycznie korelacji między czasem trwania jadłowstrętu psychicznego a stężeniem ocenianych parametrów.

Następnie analizie poddano oznaczane parametry w odniesieniu do grupy kontrolnej.

Zbadano zależność między wartością BMI a wybranymi oznaczeniami, wyniki przedstawiono w tabeli X.

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję.

Tabela VIII. Maksymalny ubytek masy ciała w % a wybrane parametry hormonalne.

Maksymalny ubytek masy ciała w % a wybrane parametry	Spearman - R	t (N-2)	P
NPY	-0,129735	-0,61370	0,545710
NPY/BMI	0,286087	1,40040	0,175340
Leptyna	-0,432468	-2,09070	0,050230
LEP/BMI	-0,429870	-2,07529	0,051782
Receptor dla leptyny	0,050011	0,23487	0,816485
LR/BMI	0,091304	0,43005	0,671341

Tabela IX. Korelacja czasu trwania anoreksji przed hospitalizacją z parametrami hormonalnymi.

Czas trwania anoreksji a wybrane parametry	Spearman - R	t (N-2)	p
NPY/BMI	0,208190	1,02081	0,317961
Leptyna	0,339475	1,61403	0,122189
LEP/BMI	0,275434	1,28134	0,214732
Receptor dla leptyny	-0,273906	-1,36584	0,185197
LR/BMI	-0,298187	-1,49821	0,147678

Tabela X. Zależność między wartością BMI, a wybranymi oznaczeniami w grupie kontrolnej.

Zależność między wartością BMI a wybranymi oznaczeniami	Spearman - R	t (N-2)	p
NPY	0,114616	0,78252	0,437920
NPY/BMI	-0,085507	-0,58207	0,563362
Leptyna	0,633972	6,18911	0,000000
LEP/BMI	0,541426	4,86195	0,000010
Receptor dla leptyny	-0,544518	-4,90137	0,000008
LR/BMI	-0,726715	-7,98699	0,000000

Stwierdzono istotne statystycznie korelacje między BMI a stężeniem leptyny, LEP/BMI, receptora dla leptyny oraz LR/BMI. Wykazano wysokie dodatnie korelacje między BMI a leptyną i LEP/BMI, ujemną korelacją była zależność między BMI a stężeniem receptora dla leptyny.

Ważnym elementem oceny było również sprawdzenie wpływu niedoboru masy ciała, które stwierdzono u zdrowych miesięczek na wartości hormonów. Uzyskane wyniki umieszczono w tabeli XI.

Tabela XI.

Zależność procentowego niedoboru masy ciała z wybranymi parametrami	N	Spearman - R	t (N-2)	p
NPY	48	0,164155	1,12867	0,264891
NPY/BMI	48	0,307968	2,19545	0,033215
Leptyna	59	-0,375913	-3,06272	0,003345
LEP/BMI	59	-0,305503	-2,42230	0,018625
Receptor dla leptyny	59	0,232593	1,80556	0,076269
LR/BMI	59	0,375961	3,06317	0,003341

Istotnie statystycznie dodatnie korelacje, o przeciętnym nasileniu stwierdzono między niedoborem masy ciała liczoną w % a stężeniem neuropeptydu Y, LR/BMI. Pozostałe przeciętne korelacje są ujemne i jest to zależność między niedoborem masy ciała liczoną w % a stężeniem leptyny, LEP/BMI.

Dyskusja

W naszych badaniach brały udział dziewczęta w wieku 11-18 lat oraz ich zdrowe, miesięczkujące rówieśniczki. Stwierdziłmy istotnie niższe mediany stężenia leptyny w grupie badanej w stosunku do kontrolnej, co jest zgodne z wieloma opracowaniami [31, 32, 33].

W anoreksji stwierdzono zmniejszone stężenie leptyny w porównaniu do grupy kontrolnej skorelowane z masą ciała, BMI oraz poziomami IGF-1 [34]. Obserwowano również znaczny spadek wartości stężenia leptyny u osób z anoreksją równoległy do spadku BMI, w przeciwieństwie do osób z bulimią, które nie różniły się od osób zdrowych [35]. Porównywalne wyniki otrzymał Warren, który określił także wartość progową dla leptyny wynoszącą $1,85 \mu\text{g/L}^{-1}$, która jest konieczna dla utrzymania miesięczkowania [31]. Potwierdzono znaczący spadek leptyny u nieleczonych chorych na anoreksję kobiet w porównaniu do zdrowych oraz wzrost stężenia leptyny podczas normalizacji masy ciała, chociaż mimo tego wzrostu w końcowych badaniach stężenie leptyny pozostało znacząco niższe niż u osób w grupie kontrolnej. Podczas zdrowienia i nabierania masy ciała do wartości BMI około 22, stężenia leptyny były wyższe niż oczekiwano i również wyższe niż u zdrowych osób z niskim BMI niewynikającym z anoreksji. U osób z BMI powyżej 22 stężenia leptyny były wyższe w grupie zdrowych osób niż u pacjentów leczących się z powodu anoreksji [34].

W naszym badaniu ani stężenie leptyny, ani wskaźnik LEP/BMI w grupie badanej nie korelowały z BMI, co jest zgodne z badaniami Eckerta [40]. W grupie kontrolnej natomiast parametry stanu odżywienia były skorelowane ze stężeniami leptyny. Korelacja leptyny z BMI była wysoka i dodatnia, a z procentowym niedoborem masy ciała ujemna. Inne badania wskazują również na brak korelacji między leptyną a BMI w grupie pacjentek nieleczonych oraz znaczącą korelację między leptyną a BMI zarówno u zdrowych jak i u pacjentów z anoreksją po

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję.

normalizacji masy ciała. Brak korelacji stwierdzano u chorych z BMI granicznym 14–17 [40]. Ta obserwacja jest zbieżna z wynikami Hebebranda i Ziory, a przeciwna do rezultatów badania Grinspoona i Haluzika [32, 36, 37].

Opisywano również pozytywną korelację między stężeniem leptyny a BMI u pacjentek z anoreksją w czasie leczenia, po uzyskaniu przez nie BMI w granicach 14–17 kg/m² oraz w grupie zdrowych [38]. Korelacja między stężeniem leptyny a BMI występowała u osób chudych z porównywalnym BMI do grupy z anoreksją, a także w kontroli. Nie wykazano również korelacji między stężeniem leptyny, a całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie w nieleczonej grupie chorych na jadłowstręt, podczas gdy, taka liniowa korelacja istniała w pozostałych grupach [38]. Może to świadczyć o tym, że osoby konstytucyjnie chude mimo niskiego BMI mają prawidłowo działającą gospodarkę energetyczną z prawidłowymi zależnościami hormonalnymi, a także prawidłowo funkcjonującym układem rozrodczym, natomiast w jadłowstręcie psychicznym funkcje te są zaburzone. Może to także nasuwać wniosek, że nie zawsze niskie BMI i ilość tłuszczu mogą służyć za miernik choroby.

Prawdopodobnie istnieje pewna wartość progowa, poniżej której rozwija się hipogonadyzm hipogonadotropowy, z zahamowaniem funkcji układu rozrodczego, a także następuje utrata korelacji stężenia leptyny z BMI [39]. Współczynnik leptyna do BMI był również wyższy u chorych na anoreksję po odzyskaniu należytej masy ciała niż w grupie kontrolnej o podobnym BMI [40].

Nasze obserwacje są zgodne z pracą Eckerta, ponieważ w grupie badanej współczynnik leptyna/BMI był niski i wynosił około 0,2 i był istotnie niższy niż w grupie kontrolnej, gdzie stwierdziliśmy wartość około 0,57.

Stopień korelacji stężenia leptyny z BMI może być zależny od początkowych wartości BMI. U pacjentów z niskim początkowym BMI jest synteza białek jest preferowana przez organizm bardziej niż gromadzenie tłuszczu, więc wzrost masy ciała i BMI jest przeważnie związany z masą beztłuszczową. Odmienne jest u pacjentów z większym początkowym BMI, wzrost BMI towarzyszy zwiększeniu zawartości tłuszczu w organizmie. Z tego powodu wzrost stężenia leptyny ściślej korelował z BMI [35]. W podobnym badaniu z dodatkowym zastosowaniem DXA do pomiaru tłuszczu w chorych, podważono hipotezę Eckerta o braku rozprężenia stężenia leptyny i BMI argumentując, że to rozprężenie może wynikać raczej z ograniczeń przydatności wskaźnika BMI i trudności w oszacowaniu zawartości tłuszczu w organizmie niż z progu dotyczącego fizjologicznego spadku leptyny [41].

Wartości stężeń leptyny uzyskane w naszych badaniach były silnie ujemnie skorelowane ze stężeniami receptora leptyny w obydwu porównywanych grupach.

W dotychczasowych badaniach stwierdzono, że stężenie leptyny i rozpuszczalnego receptora leptyny jest dobrym wskaźnikiem zmian metabolizmu związanych z utratą masy ciała [42].

Wzrost zawartości neuropeptydu Y w podwzgórzu prowadzi do obwodowych zmian, takich jak: hiperinsulinemia i hiperkortyzolemia. Glikokortykoidy wykazują pobudzający wpływ na sekrecję neuropeptydu Y [43].

Jest to zgodne z wynikami uzyskanymi w przeprowadzonym badaniu w grupie kontrolnej. Stwierdzono, że neuropeptyd Y pobudza oś podwzgórze – przysadka – nadnercza. Pobudzenie

tej osi przez neuropeptyd Y w czasie głodzenia może pobudzać jego dalszą syntezę, wytwarzając dodatnie sprzężenie zwrotne pomiędzy neuropeptydem Y a glikokortykoidami. Wpływ na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza dokonuje się w wyniku pobudzania neuronów wydzielających czynnik uwalniający kortykotropinę – CRF w jądrze przykomorowym. Produkcja i sekrecja neuropeptydu Y oraz jego działanie oreksygeniczne zależy od obecności glukokortykoidów w osoczu [43].

Wyniki uzyskane w grupie badanej możemy tłumaczyć rozkojarzeniem układu leptyna – neuropeptyd Y, co występuje zarówno w anoreksji, gdzie oba te hormony mają niskie wartości, jak i w otyłości, gdzie stwierdza się wysokie stężenia leptyny i neuropeptydu Y.

Wnioski

1. Niskie wartości stężenia leptyny korelują ze wzrostem stężeń receptora leptyny.
2. Istnieje dodatnia korelacja niedoboru masy ciała z wartościami stężeń receptora dla leptyny i wskaźnika LR/BMI.
3. Obserwowano znamienne statystycznie ujemną zależność między wielkością procentowego ubytku masy ciała a wartościami stężeń leptyny.
4. Rosnące wraz z niedoborem masy ciała wartości stężeń neuropeptydu Y w anoreksji przy jednoczesnych wysokich stężeniach leptyny mogą sugerować zaburzenia ich osi regulacyjnej.

Piśmiennictwo

1. Ziara K, Szalecki M, Nogal P, [i wsp.]. Uwarunkowania socjoekonomiczne jadłowstrętu psychicznego. *Prz Pediatr*. 2008, 38, 33-39
2. Nogal P, Lewinski A. Jadłowstręt psychiczny /anorexia nervosa. *Endokrynol Pol*. 2008, 59, 148 – 155.
3. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD - 10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Kraków – Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius” Instytut Psychiatrii i Neurologii. 1998, 106-107.
4. Usdan L, Khadhar L, Apovian C. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocrine Pract*. 2008, 14, 1055-1063.
5. Wycisk J, Ziolkowska B. Młodzież przeciwko sobie. W: *Zaburzenia odżywiania i samouszkodzenia – jak pomóc nastolatkom w szkole*. Warszawa: Wydawnictwo Difin. 2010, 53-89.
6. Hudson J, Hiripi E, Pope H, [et al.]. The prevalence and correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey. *Rep Biol Psych*. 2007, 61, 348-358
7. Dobrzyńska E, Rymaszewska J. Jadłowstręt psychiczny – ciągle wyzwanie dla współczesnej medycyny. *Psychiatria w Praktyce Ogólnolekarskiej*. 2006, 4, 165-170.
8. Brytek-Matera A, Rybicka-Klimczyk A. Wizerunek ciała w anoreksji i bulimii psychicznej. *Wydawnictwo Difin*. 2009, 11-139.
9. Lask B, Bryant-Waugh R. Childhood onset of anorexia nervosa and related eating disorders. Lawrence Erlbaum Associates Publishers, Hove, Hillsdale. 1993, 69-106.
10. Pilecki M. Podstawy biologicznego rozumienia zaburzeń odżywiania się. W: *Anoreksja i bulimia psychiczna. Rozumienie i leczenie zaburzeń odżywiania się*. Red. Józefik B. i wsp. Ktaków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego. 1999, 69-71.
11. Rabe-Jabłońska J. Jadłowstręt psychiczny: krótka historia, kryteria rozpoznania, rozpowszechnienie, etiopatogeneza, przebieg. W: *Powikłania somatyczne jadłowstrętu psychicznego*. Red. Rabe-Jabłońska J. Kraków: Biblioteka Psychiatrii Polskiej. 2006, 5-8
12. Rajewski A. Zaburzenia odżywiania. W: *Psychiatria dzieci i młodzieży*. red. Namysłowska I. Warszawa: PZWL. 2004, 247-265.
13. Żechowski C, Jakubczyk A. Zaburzenia odżywiania się – diagnoza, rozpowszechnienie, etiologia, powikłania somatyczne, terapia. Red. Namysłowski W. *Klinika Pediatryczna. Neurologia i Psychiatria Wieków Rozwojowych*. 2008, 425-430.
14. Garfinkel P. Eating disorders H. In: *Century of Psychiatry vol 2*. Ed. Freeman A. London: Harcourt Publishers Ltd. 1999, 327-333.

Beata Niedźwiedzka, Agata Karowicz-Bilińska. Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję.

15. Kaminiarczyk D, Cichy W. Współczesne poglądy na problematykę anorexia nervosa. *Nowiny Lek.* 2004, 73, 248-252.
16. Nogal P, Pniewska-Siark B, Lewiński A. Evaluation of selected clinical and diagnostic parameters in girls with anorexia nervosa (I). *Neuroendocrin Lett.* 2008, 29, 421-427.
17. Jagielska G, Wolańczyk T, Osuch B. Zaburzenia miesiączkowania w jadłowstręcie psychicznym. *Psychiatria Pol.* 2010, XLIV, 277-286.
18. Golden N, Jacobson M, Schebendach J, [et al.]. Resumption of menses in Anorexia Nervosa. *Arch Pediatr Adolescent Med.* 1997, 151, 16-21.
19. Męćzekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A. Jadłowstręt psychiczny – nowe spojrzenie na podłoże neuroendokrynne i genetyczne *Ginekol Pol.* 2006, 77, 634-642.
20. Komorowski J. Jadłowstręt psychiczny. W: *Ginekologia Wieków Rozwojowego* wybrane zagadnienia. Red. Komorowska A, Walczak L. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2000, 139-146.
21. Blum W. Leptin: The Voice of the Adipose Tissue Hormone. *Research.* 1997, 48, Suppl. 4, 2-8.
22. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, [et al.]. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81, 3861-3863.
23. Urban M. Śmiertelność i przyczyny zgonów w przebiegu jadłowstrętu psychicznego – przegląd piśmiennictwa oraz opis przypadku. *Post Psych Neurol.* 2005, 14, 367-370.
24. Kulik-Rechberger B, Migiełska-Wołyńiec M, Rechberger T. Neuroendokrynne implikacje zespołu jadłowstrętu psychicznego (anorexia nervosa) - projekcja w dorosłe życie. I Konferencja Naukowo-Szkoleniowa. Krynica, 13-15.01.2005. materiały zjazdowe, 782-786.
25. Pałasz A. Zaburzenia czynnościowe podwzgórza u chorych na jadłowstręt psychiczny. *Psych Pol.* 2004, 6, 1001-1009.
26. Chan J, Mantzaros Ch. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Lancet.* 2005, 366, 74-85.
27. Karlson C, Lindell K, Svensson E, [et al.]. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997, 82, 4144-4148.
28. Inui A. Eating behavior in anorexia nervosa-an excess of both orexigenic and anorexigenic signalling? *Mol Psych.* 2001, 6, 620-624.
29. Tschöp M, Smiley D, Heiman M. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000, 407, 908-913.
30. Usdan L, Khadadhar L, Apovian C. The endocrinopathies of anorexia nervosa *Endocrine Pract.* 2008, 14, 1055-1063.
31. Baranowska B, Wolińska-Witort E, Martyńska M, [et al.]. Plasma orexin A, orexin B, leptin, neuropeptide Y (NPY) and insulin in obese women. *Neuroendocrinol Lett.* 2005, 26, 293-296.
32. Baranowska B, Wolińska-Witort E, Wasilewska-Dziubińska E, [et al.]. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuroendocrinol Lett.* 2003, 24, 431-434.
33. Oświecimska J, Ziara K, Geisler G, [et al.]. Prospective evaluation of leptin and neuropeptide Y (NPY) serum levels in girls with anorexia nervosa. *NeuroEndocrinol Lett.* 2005, 26, 301-304.
34. Ziara K, Oświecimska J, Świętochowska E, [i wsp.]. Ocena stężeń leptyny – hormonu tkanki tłuszczowej w surowicy krwi u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym. *Endokrynol Pediatr.* 2010, 9, 43-53.
35. Baranowska B, Wolińska-Witort E, Wasilewska-Dziubińska E, [et al.]. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. *Neuroendocrinol Lett.* 2003, 24, 431-434.
36. Oświecimska J, Ziara K, Geisler G, [et al.]. Prospective evaluation of leptin and neuropeptide Y (NPY) serum levels in girls with anorexia nervosa. *NeuroEndocrinol Lett.* 2005, 26, 301-304.
37. Ziara K, Geisler G, Dyduch A, [i wsp.]. Stężenie leptyny w surowicy krwi u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym. *Endokrynol Pediatr.* 2003, 1, 33-40.
38. Lawson E, Kilbanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat Rev Endocrinol.* 2008, 4, 407-414.
39. di Carlo C, Tommaselli G, de Filippo E, [et al.]. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass index. *Fert Steril.* 2002, 78, 376-382.
40. Miller K. Endocrine Dysregulation in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96, 2939-2949.
41. Kochan Z. Regulacja wydzielniczej i metabolicznej funkcji tkanki tłuszczowej podczas wielokrotnego głodzenia i karmienia. Rozprawa habilitacyjna. Gdańsk. 2009, 11-23, 35-45, 51-72, 83-87.
42. Gajewska J, Weker H, Ambroszkiewicz J, [i wsp.]. Can leptin and soluble leptin receptor concentrations be used in assessing the efficacy of weight reduction programme in prepubertal obese children? Preliminary report. *Med Wieku Rozwoj.* 2009, 13, 237-243.
43. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, [et al.]. Changes in regional fat redistribution and the effects of estrogen during spontaneous weight gain in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 2001, 73, 865-869.

KOMUNIKAT

Zapraszamy na

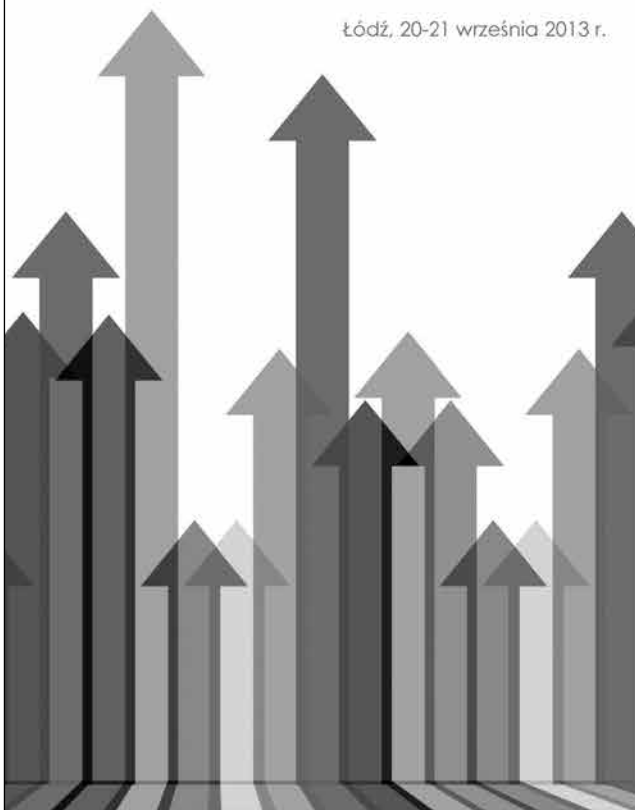


**SYMPOZJUM NAUKOWO-SZKOLENIOWE
15 DZIEŃ ANDROLOGICZNY**
Międzyzdroje, 20-21 września 2013

**ZDROWIE
MĘŻCZYZN
w RÓŻNYCH
OKRESACH ŻYCIA**

Problem interdyscyplinarny, wyzwanie
dla klinicystów i diagnostów laboratoryjnych

Łódź, 20-21 września 2013 r.



Hotel Amber
Międzyzdroje

www.pta2013.pl
www.umed.pl www.fumed.pl



Fundacja dla
Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi



POLSKIE TOWARZYSTWO
ANDROLOGICZNE



Państwowy Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
PUM