



## Rola leptyny w jadłowstręcie psychicznym i innych zaburzeniach odżywiania

*The role of leptin in anorexia nervosa  
and other eating disorders*

HANNA ZABOROWSKA, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z II Kliniki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii Akademii Medycznej w Łodzi

**STRESZCZENIE.** Przedstawiono przegląd najnowszego piśmiennictwa dotyczącego metabolizmu leptyny, jej związków z innymi układami hormonalnymi, znaczeniem w regulacji łaknienia i masy ciała oraz analizę stężeń leptyny u osób cierpiących na różne zaburzenia odżywiania, ze szczególnym uwzględnieniem jadłowstrętu psychicznego. Z przeglądu wielu badań wynika, że nadal brak jednoznacznych danych na temat regulacji syntezy i uwalniania leptyny i w związku z tym ciągle nie ma odpowiedzi na pytanie, czy niskie stężenia leptyny u osób z jadłowstrętem psychicznym są skutkiem przewlekłego niedożywienia i represji genu *ob* lub wynikiem zaburzeń funkcjonowania ujemnego sprzężenia zwrotnego między obwodowymi i ośrodkowymi mechanizmami regulującymi masę ciała u ludzi. Brak ośrodkowego działania leptyny, który może odpowiadać za obrazę różnych zaburzeń odżywiania, ma prawdopodobnie rozmaite uwarunkowania.

**SUMMARY.** The paper presents an overview of the recent literature on leptin metabolism, relationship between leptin and other hormonal systems, its role in the regulation of appetite and body mass, as well as a comparison of leptin concentrations in patients with various eating disorders including anorexia nervosa. Numerous research findings indicate that there are still no univocal data on the regulation of leptin synthesis and release. Thus, there is still no answer to the question whether low concentrations of leptin in patients with anorexia nervosa result from their chronic undernutrition and *ob* gene repression, or are due to disturbances in the functioning of negative feedback between peripheral and central mechanisms regulating body mass in humans. The lack of leptin central action (which may be responsible for various patterns of eating disorders) has probably diverse determinants.

---

**Słowa kluczowe:** leptyna / zaburzenia odżywiania / jadłowstręt psychiczny  
**Key words:** leptin / eating disorders / anorexia nervosa

---

Jadłowstręt psychiczny cechuje wysoka chorobowość, przewlekły przebieg oraz częste nawroty objawów po okresach częściowych remisji. Etiologia i patogeneza jadłowstrętu psychicznego jest ciągle przedmiotem zainteresowania klinicystów i badaczy. Model wieloczynnikowej etiologii tego zaburzenia odżywiania (biologicznej, społeczno-kulturowej, psychologicznej) wydaje się najbardziej uzasadniony [26, 42, 55]. Wśród czynników biologicznych podkreśla się zna-

czenie zaburzeń endokrynych związanych z osią podwzgórze-przysadka-jajniki oraz podwzgórze-przysadka-nadnercza, a także zaburzenia w produkcji i poziomach neuroprzekazników: neuropeptydów, serotoniny i noradrenaliny [10, 19, 20, 33, 40, 48].

Zakłada się, że do wystąpienia jadłowstrętu psychicznego mogą m.in. prowadzić zaburzenia mechanizmów regulujących przyjmowanie pokarmów oraz specyficzne cechy osobowości, predysponujące do przewlekłego głodzenia się.

Rodzinne występowanie zaburzeń wskazuje na prawdopodobny udział czynników genetycznych. Prowadzone w ostatnich latach intensywne badania tzw. genów kandydatów w jadłowstręcie psychicznym wynikają z założenia, że geny odpowiedzialne za syntezę białek uczestniczących w różnych procesach, m.in. regulacji łaknienia, ulegają mutacji i prowadzą po zadziałaniu rozmaitych czynników środowiskowych do pojawienia się objawów zaburzeń odżywiania się [2, 25, 28, 41, 43, 56].

Inna ciekawa koncepcja biologiczna opiera się na stwierdzeniu zależności pomiędzy autonomicznym układem nerwowym, układem hormonalnym przewodu pokarmowego (sekretyna, CCK) a opóźnionym opróżnianiem przewodu pokarmowego [5, 55].

Odkrycie w połowie lat dziewięćdziesiątych leptyny – hormonu tkankowego, biorącego udział w kontroli masy ciała u ssaków, przyniosło nadzieje na lepsze zrozumienie etiologii i patomechanizmu zaburzeń odżywiania się [1, 9, 11, 12, 13, 37, 54].

## LEPTYNA

Leptyna jest hormonem tkankowym, poszukiwanym od dawna, a odkrytym dopiero w 1994 r. Jest produkowana przez tkankę tłuszczową, a podstawowym jej zadaniem jest regulacja zasobów energetycznych organizmu poprzez oddziaływanie na ośrodek sytości w podwzgórzu [1, 13].

W 1953 r. Kennedy sformułował tzw. hipotezę lipostatyczną, zgodnie z którą w ciągu dłuższego okresu czasu zachodzi ujemne sprzężenie zwrotne pomiędzy zapasami tłuszczu gromadzonymi w organizmie a mózgową regulacją przyjmowania pokarmów [11]. Autor tej hipotezy zakładał istnienie jakiegoś „sygnału sytości”, ograniczającego apetyt („czynnika anorektycznego”), jeśli istnieje wystarczająca ilość tkanki tłuszczowej.

W latach pięćdziesiątych prowadzono również badania genetyczne nad otyłością i uzyskano dwie recesywne mutacje u myszy laboratoryjnych: ob/ob (*obese*) i db/db (*diabetes*),

o takim samym fenotypie, przypominającym patologiczną otyłość u ludzi [11, 13, 25, 43]. Myszy te, jeśli zapewniono im stały dostęp do pokarmu, jadły nieustannie, a przy ograniczeniach przyjmowały bardzo duże ilości pokarmu, ważyły trzykrotnie więcej niż myszy normalne (nawet przy stosowaniu takiej samej diety), ponadto chorowały na cukrzyce typu II i były bezpłodne. Po uzyskaniu takiego modelu otyłości rozpoczęto wieloletnie badania, których wyniki potwierdziły hipotezę lipostatyczną i wykazały różnice w patomechanizmie otyłości u myszy [13, 18].

Jednym z najbardziej znanych i najważniejszych były doświadczenia Colemana, przeprowadzone w latach siedemdziesiątych przy pomocy parabiozy – łączenia układów krwionośnych zwierząt doświadczałnych [15]. Zaobserwowano, że połączenie krwioobiegu myszy normalnych i otyłych (ob/ob) spowodowało utratę masy ciała przez myszy otyłe (ob/ob). Na podstawie tej obserwacji sformułowano hipotezę, że u zwierząt tych nie ma „czynnika anorektycznego”, kodowanego przez gen ob, a egzogenne podanie tego czynnika (np. przy pomocy parabiozy) doprowadziło do normalizacji masy ciała.

Połączenie krwioobiegu myszy db/db i normalnych spowodowało natomiast obniżenie łaknienia i w rezultacie śmierć głodową tych ostatnich. Uważano, że być może hipotetyczny „czynniki anorektyczny” występuje u myszy db/db w nadmiarze, lecz nie istnieje dla niego funkcjonalny receptor. Liczne inne badania przeprowadzone na zwierzętach również potwierdzały hipotezę istnienia „czynnika anorektycznego” [13].

W 1994 r. Zhang i jego współpracownicy metodą pozycyjnego klonowania dokonali izolacji genu ob u myszy i jego odpowiednika u ludzi [56]. Stwierdzono, że gen ten znajduje się na chromosomie 7q31,3 i koduje białko sekrecyjne o sekwencji 167 aminokwasów i masie 16 kD. Rok później białko to zespół Friedmana nazwał leptyną, od greckiego słowa „leptos” – chudy [18]. Następnie udowodniono, że homozygotyczne myszy określonych szczepów ob/ob mogą

wytwarzać nieaktywną biologicznie postać leptyny lub nawet jej nie wytwarzać z powodu występowania u nich nonsensownej mutacji dla aminokwasu argininy 105 lub mutacji genu ob. Z kolei mutacja o typie autosomalnym recesywnym db/db (db – *diabetes gene*), wykryta u myszy C57BL/Ks może również być przyczyną otyłości uwarunkowanej genetycznie [18].

Wysunięto hipotezę, że geny db oraz gen dla receptora OB-R są homologami, znajdującymi się w tym samym odcinku DNA, co może przemawiać za tym, że są tym samym genem [50, 51, 53]. Przypuszczano, że u myszy ob/ob istnieje defekt genu ob, prowadzący do upośledzenia produkcji aktywnej biologicznie leptyny, natomiast u myszy db/db występuje nieprawidłowa budowa i/lub funkcja receptora leptyny (OB-R), co prowadzi do niewrażliwości na działanie „czynnika anorektycznego” – leptyny.

Wykazano, że ludzki odpowiednik genu OB-R znajduje się na chromosomie 1p31 [53].

Na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych pojedynczych badań postawiono hipotezę, że ekspresja receptora leptyny jest jednakowa u ludzi otyłych i szczupłych, a obserwowana u niektórych pacjentów oporność na działanie tego hormonu najprawdopodobniej nie wynika z obecności defektu receptora OB-R. W następnych badaniach, przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych, znaleziono w podwzgórzu i splocie naczyniówkowym 5 izoform genu receptora leptyny: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd i OB-Re.

Rola leptyny w funkcjonowaniu organizmu ludzkiego jest bardzo złożona i ciągle nie do końca jasna. Ustalono, że hormon ten wpływa na inne układy hormonalne (np. zwiększa częstotliwość i amplitudę pulsacyjnej sekrecji LH-RH, czyli neurohormonu pobudzającego wydzielanie gonadotropin), na procesy immunologiczne, na proces wzrostu u dzieci (działa stymulująco na wydzielanie hormonu wzrostu) oraz pełni najprawdopodobniej rolę ochronną w stresie [6, 14, 16, 41, 44, 45, 52].

## LEPTYNA

### A ZABURZENIA ODŻYWIANIA

Jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*) jest zaburzeniem odżywiania, w którym dochodzi do nadmiernego ograniczenia spożycia pokarmów, zwiększenia aktywności fizycznej, czasem do używania różnych sposobów pozbycia się przyjętych pokarmów (wymioty, przeczyszczanie się, odwadnianie się, intensywny wysiłek ruchowy) w celu zmniejszenia masy ciała i utrzymywania jej poniżej minimalnej granicy, odpowiedniej dla wieku i wzrostu oraz budowy ciała, co prowadzi do stopniowego wyniszczenia organizmu i licznych zaburzeń somatycznych [26]. Istotnymi objawami są: zaburzony obraz własnego ciała, brak umiejętności rozpoznawania stanów głodu i sytości oraz nieakceptowanie własnej sylwetki. Zaburzenia te dotyczą przede wszystkim dziewcząt w okresie dojrzewania i jak wynika z badań występują u około 0,5 – 1,0% populacji ogólnej [26].

Wiadomo obecnie, że fizjologiczne zwiększone pobieranie pokarmu lub obniżenie wydatku energetycznego, prowadzące do zwiększenia liczby komórek tłuszczowych powoduje wzrost produkcji leptyny przez adipocyty. Odpowiednie stężenie leptyny stanowi sygnał dla o.u.n. i powoduje obniżenie w podwzgórzu aktywności peptydu Y, silnie stymulującego łaknienie [8, 47]. Zgodnie z przedstawioną wcześniej hipotezą lipostatyczną, należałoby oczekiwać, że brak łaknienia u pacjentów cierpiących na jadłowstręt psychiczny, drastycznie ograniczających przyjmowanie pokarmów, wynika z nieproporcjonalnie wysokiego stężenia leptyny we krwi. Zjawisko to tłumaczyłoby występującą u nich utratę łaknienia [11]. Z przeprowadzonych badań wynika jednak, że pacjenci ci mają najczęściej niskie stężenie leptyny w osoczu krwi, przy czym wraz ze wzrostem masy ciała stężenie to wzrasta, a u pacjentów w okresie remisji (bez psychicznych objawów jadłowstrętu psychicznego oraz z normalizacją masy ciała) jest zazwyczaj już prawidłowe [4, 6, 22, 24, 30, 31, 35, 36].

Zdania badaczy na temat korelacji między osoczym stężeniem leptyny a BMI (*Body Mass Index*) są podzielone; jedni uważają, że zależność ta jest ścisła, co świadczy o tym, że regulacyjna funkcja hormonu jest zachowana nawet w warunkach ekstremalnego wychudzenia, inni są zdania, że istnieje progowa wartość BMI (ok. 14), poniżej której regulacja zawodzi i stężenie leptyny zawsze spada [16]. Niektórzy badacze sądzą, że brak ścisłej zależności liniowej między tymi parametrami u szczególnie wychudzonych pacjentów wynika z niedoskonałości BMI jako wyznacznika rzeczywistej masy tkanki tłuszczowej [31, 37, 38, 39]. Zwolennicy tego poglądu postulują przeprowadzanie pomiarów zawartości tłuszczu metodami radioabsorbometrycznymi (DXA).

Mehler i jego współpracownicy porównywali stężenia leptyny u pacjentek z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego, w zależności od typu tego schorzenia. Ustalono, że istnieją wyraźne różnice w stężeniach leptyny zależnie od obrazu klinicznego zaburzeń odżywiania się. U pacjentek z typem bulimiczno-przecyzyszczającym stężenie leptyny w osoczu było istotnie wyższe niż u pacjentek z typem restrykcyjnym [36, 37].

Powstaje zasadnicze pytanie, dlaczego hipoleptynemia, stwierdzana u wielu pacjentów z objawami jadłowstrętu psychicznego, nie powoduje automatycznie wzrostu łaknienia. Jak wynika z wielu badań, stężenia neuropeptydu Y i galaniny oraz innych hormonów mających związek z podwzgórzowym mechanizmem regulacji apetytu, są w grupie osób z jadłowstrętem psychicznym i grupie kontrolnej (bez zaburzeń odżywiania się) zbliżone [7, 8].

Z niektórych badań wynika, że pacjentki z objawami jadłowstrętu psychicznego i prawidłową masą ciała mają zbliżone wartości stężeń neuropeptydu Y, pomimo różnych stężeń leptyny, natomiast u osób otyłych spostrzega się zarówno wysokie stężenia neuropeptydu Y, jak i leptyny [27, 47]. Nadal więc nie ma odpowiedzi na dwa istotne pytania – czy w jadłowstręcie psychicznym

i otyłości istnieją na poziomie podwzgórza zaburzenia regulacji (poprzez mechanizm sprzężenia zwrotnego) pomiędzy stężeniami leptyny i neuropeptydu Y, a jeśli tak, to jakie są przyczyny tego zjawiska.

Interesujące są wyniki badań, w których określano stężenie leptyny w płynie mózgowo-rdzeniowym. Stwierdzono, że chociaż stężenie hormonu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest niższe u pacjentów z objawami jadłowstrętu psychicznego niż u osób z prawidłową masą ciała, to stosunek stężenia leptyny w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia leptyny w osoczu jest istotnie wyższy u osób chorych niż zdrowych [32, 47]. Może to świadczyć o „fałszywej” informacji przekazywanej do podwzgórza na temat rzeczywistych zasobów energetycznych organizmu, co wyjaśniałoby brak zwiększonego łaknienia pomimo drastycznie niskiej masy ciała. Analogiczne zjawisko ma miejsce w przypadku osób otyłych, kiedy stwierdzano u nich relatywnie niskie stężenie leptyny w płynie mózgowo-rdzeniowym w stosunku do stężenia hormonu w osoczu.

Pacjenci z jadłowstrętem psychicznym, poza zaburzoną oceną kształtów i rozmiarów swego ciała, mają najczęściej zaburzenia percepcji i interpretacji doznań płynących z ciała [42]. Zachodzi więc i taka możliwość, że utrzymujący się brak łaknienia przy istniejącej jednocześnie hipoleptynemie jest spowodowany nie tyle brakiem sygnałów głodu, co „nieumiejętnością” ich rozpoznania.

Z większości dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że u pacjentów z objawami jadłowstrętu psychicznego występuje nie tylko niskie podstawowe stężenie leptyny w osoczu, ale również zniesienie wahań dobowych wydzielania tego hormonu [6, 21, 48, 49]. Powrót typowego profilu wydzielania leptyny, charakteryzującego się szczytem wydzielania w godzinach nocnych i najniższym wydzielaniem w godzinach popołudniowych, następuje z reguły wraz ze zwiększeniem się masy ciała pacjentów [22, 26]. Krótkotrwałe zwiększenie ilości spożywanych pokarmów nie jest wystarczające do powrotu praw-

dłowego rytmu wydzielania hormonu [7]. Podobne zmiany w zakresie wahania stężeń dobowych leptyny obserwowano u pacjentów cierpiących na tzw. anoreksję sportowców (*anorexia athletica*). U tych pacjentów, poza zaburzeniami w wydzielaniu hormonu, dochodziło, podobnie jak u osób z jadłowstrętem psychicznym, do wielu zaburzeń hormonalnych, prowadzących m.in. do osteoporozy i zaburzeń miesiączkowania [34]. Można postawić hipotezę, że w tych przypadkach stężenie leptyny jest sygnałem informującym mózg, iż organizm ma aktualnie zbyt małe zapasy energetyczne na utrzymanie ciąży i karmienie potomstwa, co prowadzi na złożonej drodze do wystąpienia zaburzeń lub utraty miesiączki [4].

Wzrost stężenia leptyny, obserwowany po przebytych epizodach jadłowstrętu psychicznego, może być, zdaniem niektórych badaczy, zapowiedzią powrotu prawidłowego miesiączkowania [4, 11]. Do prawidłowego przebiegu cyklu jajnikowego konieczne jest minimalne stężenie leptyny w osoczu krwi, równe 1,85  $\mu\text{g/l}$  [29].

Z przeglądu wielu badań wynika, że nadal brak jednoznacznych danych na temat regulacji syntezy i uwalniania leptyny i w związku z tym ciągle nie ma odpowiedzi na pytanie, czy niskie stężenia leptyny u osób z jadłowstrętem psychicznym są skutkiem przewlekłego niedożywienia i represji genu *ob* lub wynikiem zaburzeń funkcjonowania ujemnego sprzężenia zwrotnego między obwodowymi i ośrodkowymi mechanizmami regulującymi masę ciała u ludzi. Brak ośrodkowego działania leptyny może mieć przypuszczalnie bardzo różne uwarunkowania, np. autorzy jednej z najnowszych hipotez zakładają możliwość istnienia polimorfizmu OB-R, prowadzącego do wariantów alternatywnego łączenia się mRNA OB-R i powstanie nowego białka OB RGRP (*Leptin Receptor Gene – Related Protein*), które zarówno w budowie jak i funkcji nie jest podobne do leptyny [53]. Zgodnie z tą hipotezą, możliwe jest występowanie nie zidentyfikowanego do tej pory zaburzenia procesu biosyntezy białka recepto-

rowego dla leptyny. Finalny OB-R mRNA jest produktem łączenia się egzonów, syntetyzowanych najprawdopodobniej na matrycy prawidłowego DNA. Proces ten przebiega losowo i być może decyduje o polimorfizmie receptora leptyny, a pośrednio o wrażliwości lub niewrażliwości na działanie białka OB. Istnienie, wspomnianych wcześniej, wariantów alternatywnego łączenia się mRNA OB-R, prowadzące do powstania nowego białka może wyjaśniać obserwowane u niektórych pacjentów zaburzenia regulacji łaknienia, wydatkowania energii, neuroprzekazywania oraz zachowań popędowych.

Istnieją również doniesienia na temat roli leptyny w innych zaburzeniach odżywiania, np. w bulimii psychicznej, anoreksji sportowców oraz napadach gwałtownego objadania się (*binge eating*). Z reguły autorzy tych doniesień są zgodni, że profil wydzielania leptyny i jej stężenia nie są zależne od konkretnego schorzenia, lecz wiążą się z wartościami BMI badanych osób i procentową zawartością tłuszczu w ich organizmach, a być może także z porą i częstotnością przyjmowania pokarmów [15, 31].

Badania na tzw. otyłych myszami wykazały, że myszy *ob/ob* wykazują dwa rodzaje mutacji genu *ob*. Pierwsza związana jest z brakiem ekspresji mRNA leptyny, druga jest mutacją nonsensowną, prowadzącą do powstania nieaktywnej formy leptyny, z kompensacyjnym wzrostem mRNA. Podawanie zwierzętom zewnątrzpochodnej leptyny (zarówno dootrzewnowo, jak i do komór mózgowych) spowodowało, poprzedzony utratą łaknienia, dramatyczny spadek masy ciała oraz wzrost wydatku energii [13, 18]. Stężenia insuliny i glukozy w osoczu uległy również normalizacji. Co więcej, podanie egzogennej leptyny, spowodowało przywrócenie płodności u myszy, a także zapobiegło zmianom hormonalnym wywołanym przez głódzenie [1]. Podawanie leptyny myszom bez mutacji również powodowało spadek masy ciała, ale niewielki, ponadto zachodziła konieczność zastosowania wysokich dawek hormonu. Podawanie natomiast leptyny myszom

db/db nie prowadziło do żadnych zmian, są to bowiem zwierzęta, u których występuje mutacja genu dla receptora leptynowego OB-R w podzgórze i towarzysząca kompensacyjna hiperleptynemia [13, 18].

Wbrew oczekiwaniom, hipoleptynemia u ludzi będąca skutkiem defektu genu ob zdarza się rzadko [3, 18]. Opisano rodzinę turecką, w której u 11 spośród 40 osób stwierdzono mutację prowadzącą do braku syntezy leptyny [41]. Skutkiem jej była chorobliwa otyłość, cukrzyca i bezpłodność oraz przedwczesna śmierć z powodu dysfunkcji układu odpornościowego u siedmiorga dzieci.

U przeważającej liczby osób otyłych ekspresja ob mRNA w adipocytach i stężenie leptyny w osoczu jest wprost proporcjonalne do wskaźnika masy ciała, dlatego też zazwyczaj występuje następująca prawidłowość: im dana osoba ma więcej tkanki tłuszczowej, tym wyższe jest u niej stężenie leptyny we krwi [13, 15, 18, 43]. Z nieznanych jednak przyczyn hiperleptynemia u otyłych nie wywiera swoistego działania w podwzgórze. Być może u niektórych osób istnieje defekt na poziomie receptorowym lub postreceptorowym, będący przyczyną częściowej leptynooporności, a podwyższone stężenia hormonu są konsekwencją tzw. zjawiska *up-regulation*.

Istnieją również przypuszczenia, że odpowiednie stężenia leptyny mogą być specyficznym sygnałem dla uwalniania innego, niezidentyfikowanego jeszcze hormonu, bądź eliminacja leptyny z ustroju jest nieprawidłowa. Wykazano także, że stężenia leptyny dla danej wartości BMI różnią się u poszczególnych osób, co może przemawiać za istnieniem osobniczych różnic w jej wydzielaniu [17, 23, 43, 46].

Pomimo wielu już istniejących dowodów na związku leptyny z zaburzeniami odżywiania, trudno określić rzeczywistą rolę tego hormonu w ich etiopatogenezie. Nie można ciągle jednoznacznie stwierdzić, które zmiany metabolizmu leptyny są pierwotne, a które wtórne do pojawienia się tych zaburzeń. Niejasne są również powiązania z za-

burzeniami w zakresie innych układów hormonalnych, stwierdzone u osób z różnymi postaciami zaburzeń odżywiania. Zagadnienia te wymagają dalszych złożonych badań.

## PIŚMIENNICTWO

1. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C i wsp.: Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996, 382, 250–252.
2. Allison DB, Faith MS: Issues in mapping genes for eating disorders. *Psychopharmacol. Bull.* 1997, 33, 359–368.
3. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK i wsp.: Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J. Pediatr.* 1997, 131, 833–838.
4. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A i wsp.: Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol. Psychiatry* 1998, 3, 544–547.
5. Bado A, Lévassieur S, Attoub S i wsp.: The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998, 394, 790–793.
6. Ballauff A, Ziegler A, Emons G i wsp.: Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain. *Mol. Psychiatry* 1999, 4, 71–75.
7. Balligand JL, Brichard SM, Brichard V i wsp.: Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa: loss of circadian rhythm and unresponsiveness to short-term refeeding. *Eur. J. Endocrinol.* 1998, 138, 415–420.
8. Baranowska B, Wasilewska-Dziubińska E, Radzikowska M i wsp.: Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997, 46, 1384–1489.
9. Barash IA, Cheung CC, Weilgle DS i wsp.: Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996, 137, 3144–3147.
10. Brewerton TD, Brandt TA, Lesem MD i wsp.: Serotonin in eating disorders. W: Coccaro EF, Murphy DL (red.): *Serotonin in major psychiatric disorders*. American Psychiatric Press, Washington 1990.
11. Brown NW: Znaczenie leptyny w jadłowstręcie psychicznym i bulimii. *Curr. Med. Literature, Psychiatria* 1999, 1, 5–9.
12. Brunner L, Nick HP, Cumin F i wsp.: Leptin is a physiologically important regulator of food

- intake. *Int. J. Obesity and Related Metabolic Disorders* 1997, 21, 12, 1152–1160.
13. Caro JF, Sinha MK, Kolaczyński JW i wsp.: Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996, 45, 1455–1462.
  14. Casaneuva FF, Dieguez C, Popovic V i wsp.: Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery. *Biochem. Mol. Med.* 1997, 60, 116–120.
  15. Coleman RA, Harrmann TS: Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetology* 1999, 42, 639–646.
  16. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N i wsp.: Leptin in anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998, 83, 792–795.
  17. Ferron F, Considine RV, Peino R i wsp.: Serum leptin concentrations in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and non-specific eating disorders correlate with the body mass index but are independent of the respective disease. *Clin. Endocrinol.* 1997, 46, 298–293.
  18. Friedman JM, Halaas JL: Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998, 395, 763–770.
  19. Garfinkel PE, Garner DM: *Anorexia nervosa; a multi-dimensional perspective.* Brunner/Mazel, New York 1982.
  20. Gold P, Gwirstman H, Augerinos P i wsp.: Abnormal hypothalamic – pituitary – adrenal function in anorexia nervosa. *N. Engl. J. Med.* 1988, 319, 1329–1355.
  21. Grinspoon S, Gulick T, Askari H i wsp.: Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81, 3861–3863.
  22. Haluzik M, Papezova M, Nedvidkova J i wsp.: 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, 197–202.
  23. Hebebrand J, Blum WF, Barth N i wsp.: Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. *Lancet* 1995, 346, 1624–1630.
  24. Herpetz S, Wagner R, Albers N i wsp.: Circadian plasma levels in patients with anorexia nervosa: relation to insulin and cortisol. *Horm. Res.* 1998, 50, 197–204.
  25. Hinney A, Bornscheuer A, Depenbusch M i wsp.: No evidence for involvement of the leptin gene in anorexia nervosa, bulimia nervosa, underweight or early onset extreme obesity: identification of two novel mutations in the coding sequence and a novel polymorphism in the leptin gene linked upstream region. *Mol. Psychiatry* 1998, 3, 539–543.
  26. Józefik B: *Anoreksja i bulimia psychiczna. Rozumienie i leczenie zaburzeń odżywiania.* Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999.
  27. Kaye WH, Berrettini W, Gwirstman H i wsp.: Altered cerebrospinal fluid neuropeptide Y and peptide YY immunoreactivity in anorexia and bulimia nervosa. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 584–556.
  28. Kipman A, Gorwood P, Mouren-Simeoni MC i wsp.: Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur. Psychiatry* 1999, 14, 189–198.
  29. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S i wsp.: Low levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol. Psychiatry* 1997, 2, 335–340.
  30. Kopp W, Blum WF, Ziegler A i wsp.: Serum leptin and body weight in females with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Horm. Metab. Res.* 1998, 30, 272–275.
  31. Lear SA, Pauly RP, Birmingham CL: Body fat, calories intake, and plasma leptin levels in women with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* 1999, 26, 283–288.
  32. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD i wsp.: Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa. Correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 1845–1851.
  33. Mantzoros C, Flier JS, Rogol AD: A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997, 82, 1066–1070.
  34. Matejek N, Weiman E, Witzel C i wsp.: Hypoleptinemia in patients with anorexia nervosa and in elite gymnastics with anorexia athletica. *Int. J. Sports Med.* 1999, 20, 451–456.
  35. Mathiak K, Cowin W, Hebebrand J i wsp.: Serum leptin levels, body fat deposition, and weight in females with anorexia nervosa or bulimia nervosa. *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 274–277.
  36. Mehler PS, Eckel T, Donahoo WT: Leptin levels in restricting and purging anorectics. *Int. J. Eat. Disord.* 1999, 26, 189–194.
  37. Męczałski B, Warenik-Szymankiewicz A: Lepetyna – brakujące ogniwo pomiędzy stanem metabolicznym ustroju a układem rozrodczym? *Ginek. Pol.* 1999, 68, 627–632.

38. Morgan JF, Bolton J, Sedgwick PM i wsp.: Changes in plasma concentrations of leptin and body fat composition during weight restoration in anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 2257.
39. Nakai Y, Hamagaki S, Kato S i wsp.: Role of leptin in women with eating disorders. *Int. J. Eat. Disord.* 1999, 26, 29–35.
40. Newman M, Halmi K: The endocrinology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Neurol. Clin.* 1988, 6, 195–212.
41. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J: Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin – mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 3686–3695.
42. Rabe-Jabłońska J.: Zaburzenia obrazu własnego ciała w jądłowstręciu psychicznym. *Psychiatr. Pol.* 1997, 4, 397–408.
43. Robaczyk M, Śmiarowska M, Krzyżanowska-Świnarska B: Produkt genu ob (leptyna) – nowy hormon tkanki tłuszczowej. *Przegl. Lekarski* 1997, 54, 348–352.
44. Sarraf P, Fredrich RC, Turner EM i wsp.: Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels. Potential role in inflammatory anorexia. *J. Exp. Med.* 1997, 185, 171–175.
45. Sinha MK, Caro JF: Clinical aspects of leptin. *Vitam. Horm.* 1998, 54, 1–30.
46. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML i wsp.: Nocturnal rise in lean, obese and non-insulin – dependent diabetes mellitus subjects. *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 1344–1347.
47. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK: The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995, 377, 530–532.
48. Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M i wsp.: A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J. Psychiatr. Res.* 1999, 33, 139–152.
49. Stoving RK, Vinten J, Handberg A i wsp.: Diurnal variations of the serum leptin concentration in patients with anorexia nervosa. *Clin. Endocrinol.* 1998, 48, 761–768.
50. Śmiarowska M, Robaczyk M, Krzyżanowska-Świnarska B i wsp.: Receptor leptyny OB-R w kontroli procesów metabolicznych ustroju. *Wiad. Psychiatryczne* 1999, 2, 5, 193–198.
51. Tartaglia LA: The leptin receptor. *J. Biol. Chemistry* 1997, 272, 10, 6093–6096.
52. Taylor AE, Hubbard J, Anderson EJ: Impact of binge eating on metabolic and leptin dynamics in normal young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 2270–2274.
53. White DW, Kuropatwiński KK, Devos R i wsp.: Leptin receptor (OB-R) signaling. *J. Biol. Chemistry* 1997, 272, 7, 4065–4071.
54. Wiesner G, Vaazz M, Coller G i wsp.: Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 2270–2274.
55. Włodarczyk-Bisaga K, Bisaga A: Biologiczne aspekty zaburzeń odżywiania się – wybrane zagadnienia. *Psychiatr. Pol.* 1994, 28, 5, 579–592.
56. Zhang Y, Proenca R, Maffei M i wsp.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372, 425–432.

*Adres: Dr Hanna Zaborowska, II Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej,  
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź*