

Stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym i otyłością

Serum brain-derived neurotrophic factor in girls with anorexia nervosa and obesity

¹Joanna Oświęcimska, ²Agata Mikołajczak-Będkowska, ³Wojciech Rocznik, ⁴Elżbieta Świętochowska, ⁴Zofia Ostrowska, ¹Małgorzata Stojewska, ¹Katarzyna Ziara

¹Katedra i Klinika Pediatrii Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach ²Oddział Fizjologii, Patologii i Intensywnej Opieki Medycznej Noworodka, Szpital Wielospecjalistyczny w Gliwicach ³Institut Medyczny, Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Jana Grodka w Sanoku ⁴Katedra i Zakład Biologii Medycznej i Molekularnej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Chair and Department of Paediatrics School of Medicine with Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice ²Department of Physiology, Pathology and Neonatal Intensive Care Multidisciplinary Hospital in Gliwice ³Institute of Medicine, Jan Grodek State Vocational School in Sanok ⁴Chair and Department of Medical and Molecular Biology, School of Medicine with Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia in Katowice

Słowa kluczowe

BDNF, jadłowstręt psychiczny, otyłość

Key words

BDNF, anorexia nervosa, obesity

Streszczenie

Forma restrykcyjna jadłowstrętu psychicznego (*anorexia nervosa*, AN) może służyć jako dobry biologiczny model zaburzeń oraz mechanizmów adaptacyjnych pojawiających się w wyniku przewlekłe utrzymującego się ujemnego bilansu energetycznego, zaś otyłość prosta stanowi przykład zaburzenia homeostazy spowodowanego nadmierną podażą energii bez wyrównawczego wzrostu wydatku energetycznego. Wyniki wielu badań wskazują na to, że neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) reguluje homeostazę energetyczną organizmu na poziomie ośrodkowym i obwodowym, jednakże dane na temat jego stężeń w surowicy dzieci i młodzieży z AN i otyłością są ograniczone i sprzeczne. **Cel pracy.** Ocena stężeń BDNF w surowicy dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym oraz otyłością prostą w porównaniu do grupy kontrolnej oraz analiza zależności pomiędzy jego stężeniami a parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi i hormonalnymi w badanych grupach dziewcząt. **Materiał i metody.** U 82 dziewcząt w wieku 11–17 lat (32 dziewcząt z AN typu restrykcyjnego, 29 z otyłością prostą oraz

Abstract

The restrictive form of anorexia nervosa (*anorexia nervosa*, AN) may be a good biological model of adaptatives mechanisms occurring during long-lasting negative energy balance. On the other hand, obesity can be example of homeostasis disorder resulting from excessive supply of energy without increase of its expenditure. The results of many studies indicate that the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is an important factor regulating the body's energy homeostasis at the central and peripheral level, however, data on its serum concentrations in children and adolescents with AN and obesity are limited and contradictory. **The aim of the study.** Evaluation of BDNF concentrations in serum of girls with anorexia nervosa and simple obesity in comparison to the control group and analysis of the relationships between its concentrations and anthropometric, biochemical and hormonal parameters in the studied groups of girls. **Material and methods.** In 82 girls aged 11–17 years (32 girls with restrictive type of AN, 29 – with simple obesity and 21 healthy volunteers) anthropometric measurements (height, body mass,

21 zdrowych ochotniczek) przeprowadzono pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI), badania biochemiczne (stężenia białka C-reaktywnego, glikemia na czczo, insulina, HOMA-IR, profil lipidowy krwi) oraz oznaczenia stężeń BDNF metodą ELISA. **Wyniki.** Średnie stężenie BDNF u dziewcząt z AN było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną oraz grupą dziewcząt otyłych. U dziewcząt otyłych średnie stężenie BDNF było znamienne wyższe niż w grupach AN i kontrolnej. U wszystkich badanych dziewcząt rozpatrywanych łącznie wykazano dodatnie korelacje stężeń BDNF z masą ciała, BMI, glikemią na czczo, stężeniami insuliny, białka C-reaktywnego i HOMA-IR. Analiza regresji pozwoliła na ustalenie, że niezależnymi predyktorami stężeń BDNF są wiek, masa ciała i HOMA-IR. **Wnioski.** 1. Średnie stężenia BDNF u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym i otyłością różnią się istotnie od wartości stwierdzanych w grupie kontrolnej. 2. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na stężenia BDNF w surowicy badanych dziewcząt są BMI i współczynnik HOMA-IR. Świadczy to o jego udziale w reakcjach adaptacyjnych uruchamianych w odpowiedzi na przewlekłe zaburzenie homeostazy energetycznej organizmu. Nie można jednak wykluczyć pierwotnego wpływu nieprawidłowej sekrecji tego czynnika na rozwój schorzeń związanych z nieprawidłową masą ciała.

Endokrynol. Ped. 2018.17.1.62.27-38.
© Copyright by PTEIDD 2018

Wstęp

Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) należy obok czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor*, NGF) oraz neurotrofiny 3 i 4/5 do rodziny neurotrofin. Jest to białko o masie cząsteczkowej 15,5 kDa, kodowane u ludzi przez gen *BDNF* znajdujący się na chromosomie 11p14.1, które wywiera swoje działanie biologiczne poprzez wiązanie się z receptorami TrkB (o charakterze kinazy tyrozynowej) oraz LNGFR (receptor czynnika wzrostu nerwów o niskim powinowactwie, *low-affinity nerve growth factor receptor*, zwany również p75). Może również modyfikować działanie receptorów dla neuroprzekazników (np. receptora nikotynowego α -7) [1, 2].

70–80% krążącego BDNF pochodzi z mózgu. Jego ekspresję wykazano w neuronach glutamatergicznych oraz komórkach glejowych. Wydziela-

BMI), biochemical tests (C-reactive protein concentration, fasting glucose, insulin, HOMA-IR, serum lipid profile) and serum BDNF concentrations by ELISA method were performed. **Results.** The mean serum BDNF concentration in girls with AN was statistically significantly lower compared to the control group and the group of obese girls. In obese girls the mean serum BDNF concentration was significantly higher than in the AN and control groups. In all examined girls considered together the positive correlations of BDNF concentrations with body weight, BMI, fasting glycemia, insulin concentrations, C-reactive protein and HOMA-IR were found. Regression analysis allowed to determine that the independent predictors of BDNF concentrations are age, body mass and HOMA-IR. **Conclusions.** 1. Mean BDNF concentrations in patients with anorexia nervosa and obesity differ significantly from the values found in the control group. 2. The most important factors influencing the serum BDNF concentrations in the examined girls are BMI and HOMA-IR. This suggests the role of BDNF in adaptive reactions triggered in response to a chronic disorder of the body's energy homeostasis. However, the primary impact of abnormal secretion of this factor on the development of disorders associated with abnormal body weight cannot be excluded.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.1.62.27-38.
© Copyright by PTEIDD 2018

nie tego hormonu u mężczyzn odbywa się zgodnie z rytmem dobowym przypominającym rytm wydzielania kortyzolu. Najwyższe stężenia BDNF stwierdza się rano, po czym ulegają one stopniowemu obniżeniu, osiągając nadir około godziny 22.00. U kobiet nie stwierdzono rytmu dobowego wydzielania tego czynnika, nie jest to również zależne od fazy cyklu miesięczkowego [3].

W tkance nerwowej BDNF uczestniczy w procesach neurogenezy, sprzyja powstawaniu rozgałęzień neurytów, stabilizuje zakończenia nerwowe, działa neuroprotekcynie, wpływa na neuroprzeżywalność glutamatergiczne i GABA-ergiczne. Wysoką ekspresję BDNF w mózgu stwierdzono w hipokampie i podwzgórzcu, co potwierdza udział tego białka w procesach uczenia się i pamięci. Uczestniczy także w regulacji rytmu dobowego snu i czuwania. Wykazano, że stężenia tego czynnika we krwi zmniejszają się w depresji, chorobie afektywnej dwubiegunowej, schizofrenii, chorobie Alz-

heimera, otyłości, cukrzycy typu 2 oraz schorzeniach układu sercowo-naczyniowego [4–6].

Źródłem krążącego we krwi BDNF są również leukocyty, komórki śródbłonna oraz adipocyty, które stanowią miejsce jego ekspresji i wydzielania, oraz trombocyty, pełniące jedynie funkcję magazynującą [7,8]. Wysiłek fizyczny powoduje wzrost ekspresji genu i białka BDNF w mięśniach, a jego stężenie we krwi zwiększa się zarówno po jednorazowych ćwiczeniach, jak też wskutek długotrwałego treningu aerobowego [9].

Wyniki wielu badań wskazują, że BDNF jest ważnym czynnikiem regulującym homeostazę energetyczną organizmu na poziomie ośrodkowym i obwodowym. Hormon obniża masę ciała poprzez zmniejszenie apetytu i zwiększenie wydatku energetycznego. Przyspiesza tempo przemiany materii i nasila termogenezę. Normalizuje glikemię w cukrzycy typu 2. W zwierzęcym modelu tego schorzenia u myszy obwodowe podanie BDNF zwiększa wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe, wątrobę i mięsień sercowy [10]. Czynnikiem ten zwiększa wydzielanie insuliny, a hamuje sekrecję glukagonu w trzustce, poprawia insulinowrażliwość hepatocytów i miocytów. Hamuje produkcję glukozy w wątrobie i zwiększa oksydację kwasów tłuszczowych w mięśniach [6,11]. Uczestniczy także w procesach przekształcania białych adipocytów w adipocyty beżowe [6].

Forma restrykcyjna jadłowstrętu psychicznego, jako przykład skrajnego niedożywienia związane z przewlekłym obniżaniem kaloryczności oraz ilości spożywanych posiłków w wyniku zaburzeń psychosomatycznych, może stanowić dobry biologiczny model mechanizmów adaptacyjnych pojawiających się w wyniku przewlekłe utrzymującego się ujemnego bilansu energetycznego [12, 13]. Z kolei otyłość prostą można uznać za zaburzenie homeostazy spowodowane nadmierną podażą energii bez wyrównawczego wzrostu wydatku energetycznego [14].

Doniesienia dotyczące stężeń BDNF w surowicy chorych na jadłowstręt psychiczny są niezbyt liczne i zróżnicowane [8,15–17]. Nieco więcej badań na temat zachowania się tego czynnika przeprowadzono u otyłych dzieci [18–22] i dorosłych [23–26], ale wyniki uzyskane przez poszczególnych autorów nie są spójne. W żadnej z dostępnych publikacji nie przeprowadzono analizy stężeń tego hormonu w grupach dzieci i młodzieży o szerokim zakresie BMI oraz zróżnicowanym spektrum insulinooporności określanej za pomocą współczynnika HOMA-IR. Wydaje się, że takie po-

dejście badawcze, uwzględniające również parametry gospodarki węglowodanowej i tłuszczowej, może przyczynić się do dokładniejszego poznania roli metabolicznej BDNF.

Celem niniejszej pracy jest zatem ocena stężeń BDNF w surowicy dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym oraz otyłością prostą w porównaniu do grupy kontrolnej oraz analiza zależności pomiędzy jego stężeniami a parametrami antropometrycznymi, biochemicznymi i hormonalnymi w badanych grupach dziewcząt.

Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 82 dziewczęta w wieku 11–17 lat. Na realizację projektu badawczego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (KNW/022/KB1/68/13 z dn. 25.06.2013 r.) oraz zgodę pacjentek i ich rodziców lub opiekunów prawnych.

Grupę dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym (AN) stanowiły 32 pacjentki w średnim wieku $15,1 \pm 1,2$ lat z restrykcyjnym typem choroby rozpoznany na podstawie kryteriów DSM-V [27], zaś grupę pacjentek z otyłością prostą (O) stanowiło 29 dziewcząt w średnim wieku $14,4 \pm 1,7$ lat. Pacjentki z obu grup (AN i O) były leczone w Oddziale Endokrynologii Dzieci Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Grupę kontrolną (K) 21 dziewcząt w średnim wieku $14,4 \pm 1,7$ lat wyłoniono spośród zdrowych dziewcząt, uczennic szkół gimnazjalnych i licealnych.

U wszystkich badanych zebrano szczegółowy wywiad lekarski oraz przeprowadzono badanie fizykalne i pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała). Na podstawie zmierzonych wartości obliczano współczynnik BMI według wzoru $BMI = (\text{masa ciała [kg]} / \text{wzrost [m]}^2)$. Wartości te wyrażono także w formie odchyień standardowych od wartości średnich (*standard deviation score*, SDS) dla wieku i płci według Palczewskiej i wsp. [28].

W grupie AN badania wykonywano przed rozpoczęciem terapii, w okresie pierwszych trzech dni hospitalizacji, po dokonaniu oceny stanu somatycznego przez lekarza pediatrę, wykonaniu podstawowych badań laboratoryjnych (morfologia krwi, stężenie bilirubiny, aminotransferaz, kreatyniny, mocznika, białka całkowitego w surowicy) oraz przeprowadzeniu badania stanu psychicznego przez psychologa klinicznego i psychiatrę.

U dziewcząt miesiączkujących z grupy K badania przeprowadzono w fazie folikularnej.

Krew do oznaczeń laboratoryjnych we wszystkich grupach pobierana była do probówek typu *eppendorf* w godzinach pomiędzy 7.00 a 8.00, po co najmniej 12-godzinnej przerwie nocnej w spożywaniu pokarmów i płynów. Po odwirowywaniu uzyskaną surowicę przechowywano w temperaturze -70°C do czasu wykonania oznaczeń laboratoryjnych.

Oznaczenia biochemiczne stężeń cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów, białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP), glukozy i insuliny na czczo przeprowadzono przy użyciu analizatora Cobas 6000 z modułem Cobas c501 (Roche Diagnostics, Bazylea, Szwajcaria). Współczynnik insulinooporności HOMA-IR (*homeostasis assessment model – insulin resistance*) obliczano według wzoru [29]:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{stężenie insuliny na czczo } (\mu\text{IU/ml}) \times \text{stężenie glukozy na czczo } (\text{mmol/l})}{22,5}$$

Stężenie BDNF oznaczono metodą ELISA zestawem firmy Phoenix Pharmaceuticals (Burlingame, Kalifornia, USA) zgodnie z instrukcją podaną przez producenta. Najniższe stężenie wykrywane za pomocą zestawu wynosiło 7,8 pg/ml, a błąd wewnątrz- i zewnątrzseryjny to odpowiednio 6,2% i 8,1%.

Analiza statystyczna

Bazę danych przygotowano w arkuszu kalkulacyjnym Excel firmy Microsoft. Do obliczeń statystycznych wykorzystano program Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). W statystyce opisowej uwzględniono średnią arytmetyczną, medianę, wartość maksymalną i minimalną, rozstęp międzykwartyłowy i odchylenie standardowe (SD). Dla wszystkich badanych parametrów sprawdzono zgodność ich rozkładów z rozkładem normalnym, posługując się testem Kołmogorowa-Smirnowa. Jednorodność wariancji sprawdzono testem Levene'a. W przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym porównania międzygrupowe przeprowadzono za pomocą jednoczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) i testu Tukeya dla różnej liczebności grup. Jeżeli rozkład zmiennych istotnie odbiegał od rozkładu normalnego lub test Levene'a wykazał brak homogeniczności wariancji – posługiwano się testem Kruskalla-Wallis.

Poziom zależności liniowej między zmiennymi losowymi określano wyznaczając współczynniki

Pearsona w przypadku zmiennych o rozkładzie normalnym lub Spearmana, jeżeli rozkład zmiennych istotnie odbiegał od normalnego. Wartości stężeń insuliny i HOMA-IR linearyzowano poprzez transformację logarytmiczną (logarytm naturalny, ln).

Celem ustalenia niezależnych czynników wpływających na stężenia BDNF posłużono się metodą wielokrotnej regresji krokowej wstecznej, wprowadzając do równania regresji wiek badanych, parametry antropometryczne (masa ciała, BMI) oraz wyniki oznaczeń biochemicznych (cholesterol całkowity, HDL, LDL, triglicerydy, glikemia na czczo, linearyzowane stężenia insuliny oraz wartości współczynnika HOMA-IR). Tolerancja wynosiła 0,0001, zaś wartość F pozwalająca na usunięcie zmiennej z równania 10,0.

W obliczeniach statystycznych przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Parametry antropometryczne

Średnia masa ciała w grupie dziewcząt z jądłowstrętem psychicznym (AN) wynosiła $39,9 \pm 6,9$ kg (18,7–50,4 kg), a średnia wartość współczynnika masy ciała (*body mass index*, BMI) – $14,89 \pm 1,99$ kg/m² (9,11–17,35 kg/m²). Wartości masy ciała oraz BMI wyrażone jako SDS dla wieku i płci, obliczone na podstawie danych dla populacji dziewcząt polskich [28], wynosiły odpowiednio $-1,75 \pm 0,76$ (-3,27– -0,24) oraz $-2,03 \pm 0,67$ (-3,64 – -1,03) (tab. I).

Średnia masa ciała w grupie dziewcząt otyłych (O) wynosiła $85,3 \pm 16,4$ kg (47,5–115,3 kg), a współczynnik BMI $32,80 \pm 5,19$ kg/m² (25,03–43,02). Wartości masy ciała oraz BMI wyrażone jako SDS dla wieku i płci, obliczone na podstawie danych dla populacji dziewcząt polskich [28], wynosiły odpowiednio $4,13 \pm 1,92$ (0,50–8,02) oraz $4,84 \pm 1,96$ (2,05–9,08) (tab. I).

Średnia masa ciała w grupie kontrolnej (K) wynosiła $55,1 \pm 5,5$ kg (45,5–64,0 kg), a współczynnik BMI $20,37 \pm 1,91$ kg/m² (15,93–24,03). Wartości masy ciała oraz BMI wyrażone jako SDS dla wieku i płci, obliczone na podstawie danych dla populacji dziewcząt polskich [28], wynosiły odpowiednio $0,35 \pm 0,63$ (-1,13–1,54) oraz $0,18 \pm 0,68$ (-1,75–1,24) (tab. I).

Średnia masa ciała oraz BMI, zarówno wyrażone w wartościach bezwzględnych, jak i SDS, różniły się statystycznie pomiędzy badanymi grupami

Tabela I. Charakterystyka kliniczna badanych grup dziewcząt
Table I. Clinical characteristics of the examined groups of girls

Parametr	K n=21	AN n=32	O n=29
	Średnia±SD (min-max)		
Wiek [lata]	14,4 ± 1,7 (11,5–17,9)	15,1 ± 1,2 (12,1–16,9)	14,4 ± 1,7 (11,0–17,5)
Masa ciała [kg]	55,1 ± 5,5 (45,5–64,0)	39,9 ± 6,9 ^{a, b} (18,7–50,4)	85,3 ± 16,4 ^c (47,5–115,3)
Masa ciała SDS	0,35 ± 0,63 (-1,13 – 1,54)	-1,71 ± 0,76 ^{a, b} (-3,27–0,24)	4,13 ± 1,92 ^c (0,50–8,02)
BMI [kg/m ²]	20,37 ± 1,91 (15,93–24,03)	14,89 ± 1,99 ^{a, b} (9,11–17,35)	32,80 ± 5,19 ^c (25,03–43,02)
BMI SDS	0,18 ± 0,68 (-1,75–1,24)	-2,03 ± 0,67 ^{a, b} (-3,64–1,03)	4,84 ± 1,96 ^c (2,05–9,08)
Maksymalna masa ciała przed zachorowaniem [kg]	–	53,8 ± 13,6 (28,0–90,0)	–
Czas trwania choroby [miesiące]	–	12,4 ± 10,1 (3,0–48,0)	–
Ubytek masy ciała [kg]	–	13,2 ± 8,4 (0,0–39,0)	–
Szybkość utraty masy ciała [kg/miesiąc]	–	1,6 ± 1,2 (0,0–4,8)	–
Brak miesiączki [miesiące]	–	6,8 ± 4,1 (3,0–17,0)	–

K – grupa kontrolna, AN – grupa z jądłowstrętem psychicznym, O – grupa z otyłością, SD – odchylenie standardowe, BMI – współczynnik masy ciała, SDS – odchylenie standardowe od średniej

^ap<0,0001 AN vs K; ^bp<0,0001 AN vs. O; ^cp<0,0001 O vs K

(p<0,0001). Nie stwierdzono natomiast znamien-nych statystycznie różnic dotyczących wieku oraz wzrostu badanych dziewcząt (tab. I).

Wyniki oznaczeń biochemicznych

Średnie stężenie cholesterolu HDL u dziewcząt otyłych (1,26 ± 0,39 mmol/l; zakres 0,55–2,16 mmol/l) było znamienne niższe niż w grupie AN (1,67 ± 0,39 mmol/l; zakres 0,83–2,53 mmol/l). U dziewcząt otyłych średnie stężenie cholesterolu LDL (2,76 ± 0,7 mmol/l; zakres 1,56–5,08) było istotnie statystycznie (p=0,03) wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (2,21 ± 0,41 mmol/l; zakres 1,11–3,06). Średnie stężenie insuliny (5,85 ± 4,31 μIU/ml; zakres 0,97–22,61 μIU/ml) oraz HOMA-IR (1,17 ± 0,95; zakres 0,19–4,95) w grupie dziewcząt z jądłowstrętem psychicznym były znamienne

(p<0,001) niższe w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 10,84 ± 3,98 μIU/ml; zakres 4,08–22,62 μIU/ml i 2,32 ± 0,94; zakres 0,79–5,25) i grupą otyłych (odpowiednio: 19,63 ± 16,69 μIU/ml; zakres 1,07–82,58 μIU/ml i 4,36 ± 3,83; zakres 0,23–19,57). Średnie stężenie białka C-reaktywnego w grupie otyłych (2,57 ± 1,44 mg/l; zakres 0,59–4,87 mg/l) było istotnie statystycznie wyższe (p<0,001) niż w grupie kontrolnej (0,70 ± 1,33 mg/l; zakres 0,07–4,84 mg/l) i AN (0,84 ± 1,27 mg/l; zakres 0,00–4,78 mg/l) (tab. II).

Średnie stężenie BDNF w grupie z jądłowstrętem psychicznym (20,09 ± 3,46 pg/ml; zakres 12,7–26,9 ng/ml) było istotnie niższe (p<0,001) w porównaniu z grupą kontrolną (26,33 ± 2,00 pg/ml; zakres 22,9–29,5 pg/ml) i otyłością (29,24 ± 2,84 pg/ml; zakres 23,8–35,1 pg/ml). U dziew-

Tabela II. Wyniki oznaczeń parametrów metabolicznych i białka C-reaktywnego u badanych dziewcząt
Table II. Results of metabolic parameters and serum C-reactive protein assays in the examined girls

Parametr	K n=21	AN n=32	O n=29
	Średnia±SD (zakres)		
Glikemia (mg/dl)	86,2 ± 5,7 (77,0–95,0)	79,2 ± 6,6 (66,7–91,9)	89,0 ± 9,5 (68,0–107,0)
Cholesterol całkowity (mmol/l)	4,17 ± 0,53 (2,87–5,12)	4,75 ± 1,11 (2,85–8,17)	4,58±0,79 (3,35–6,69)
Cholesterol HDL (mmol/l)	1,50 ± 0,33 (0,87–2,08)	1,67 ± 0,39 (0,83–2,53)	1,26 ± 0,39 ^a (0,55–2,16)
Cholesterol LDL (mmol/l)	2,21 ± 0,41 (1,11–3,06)	2,63 ± 0,94 (1,3–5,69)	2,76 ± 0,72 ^b (1,56–5,08)
Triglicerydy (mmol/l)	0,95 ± 0,65 (0,37–3,03)	0,97 ± 0,35 (0,5–0,9)	1,26 ± 0,48 (0,6–2,53)
Insulina (μIU/ml)	10,84 ± 3,98 (4,08–22,62)	5,85 ± 4,31 ^{c, d} (0,97–22,61)	19,63 ± 16,69 (1,07–82,58)
HOMA IR	2,32 ± 0,94 (0,79–5,25)	1,17 ± 0,95 ^{c, d} (0,19–4,95)	4,36 ± 3,83 (0,23–19,57)
Białko C-reaktywne (mg/l)	0,70 ± 1,33 (0,07–4,81)	0,84 ± 1,27 ^e (0,00–4,78)	2,57 ± 1,44 ^f (0,59–4,87)

AN – grupa z jądłowstrętem psychicznym, O – grupa z otyłością prostą, K – grupa kontrolna, SD – odchylenie standardowe
^a p=0,005 AN vs. O; ^b p=0,03 O vs. K; ^c p<0,001 AN vs. K; ^d p<0,001 AN vs. O; ^e p=0,001 AN vs. O; ^f p<0,001 O vs. K

cząt otyłych stężenie BDNF było znamienne statystycznie wyższe ($p<0,001$) niż u zdrowych (ryc. 1).

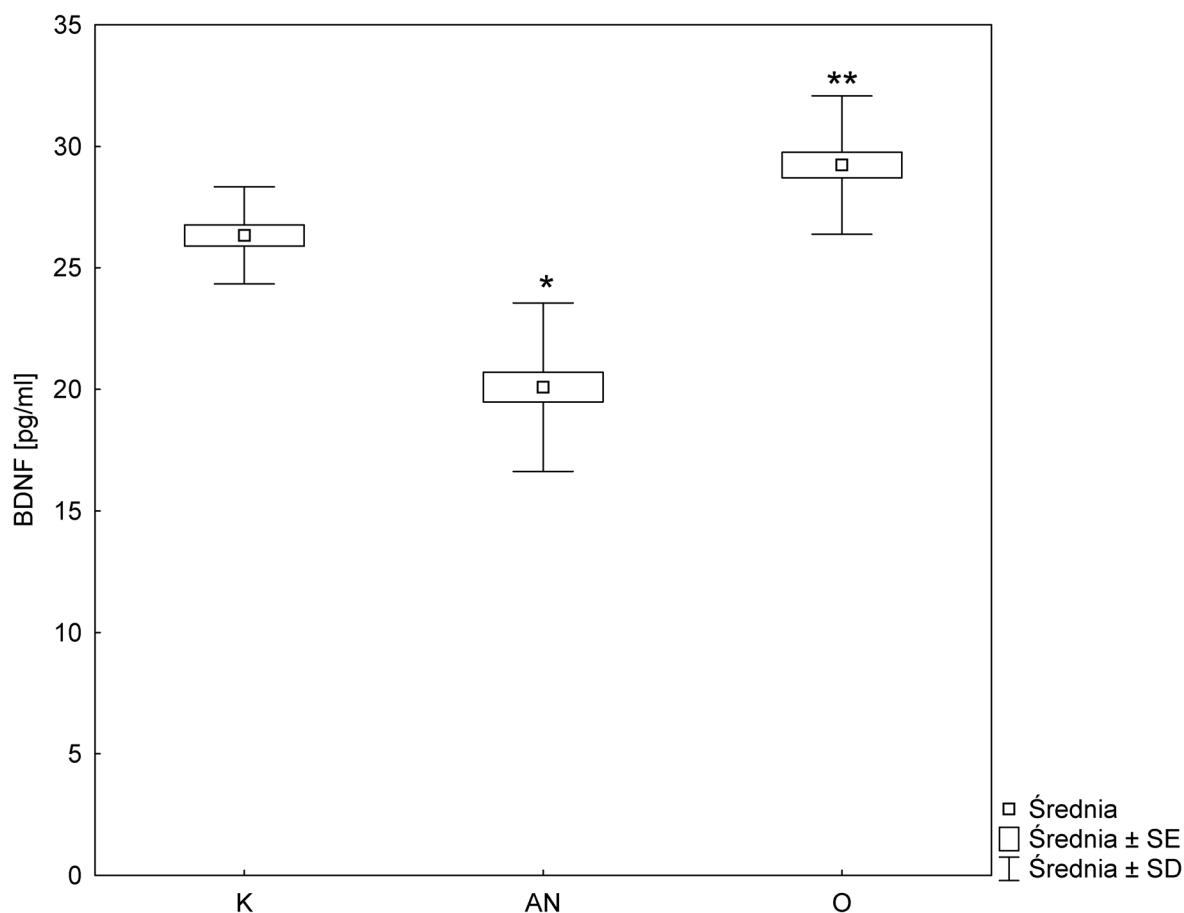
U dziewcząt z grupy kontrolnej stężenia BDNF korelowały dodatnio ($r=0,48$; $p=0,03$) z masą ciała. Stężenia BDNF u wszystkich badanych dziewcząt korelowały dodatnio z masą ciała ($r=0,77$; $p<0,001$), SDS masy ciała ($r=0,80$; $p<0,001$), BMI ($r=0,77$; $p<0,001$), SDS BMI ($r=0,78$; $p<0,001$), a także stężeniami glukozy ($r=0,48$; $p<0,001$), CRP ($r=0,26$; $p=0,03$), ln stężeń insuliny ($r=0,50$; $p<0,001$) i ln HOMA IR, ($r=0,53$; $p<0,001$). Wykazano też istotne statystycznie ujemne korelacje pomiędzy stężeniami BDNF a wiekiem badanych ($r=-0,23$; $p=0,03$) i stężeniami cholesterolu HDL ($r=-0,30$; $p=0,006$) (tab. III).

Niezależnymi predyktorami stężeń BDNF są: wiek, masa ciała i współczynnik HOMA-IR, a przyjęty model wyjaśnia 53% zmienności stężeń tej miokiny w badanych grupach (tab. IV).

Dyskusja

Przeprowadzone badania wykazały, że stężenie BDNF u dziewcząt z jądłowstrętem psychicznym jest znamienne niższe w porównaniu z pozostałymi badanymi grupami. U pacjentek z AN nie wykazaliśmy istotnych zależności pomiędzy stężeniami BDNF a badanymi parametrami antropometrycznymi. Takie korelacje stwierdziliśmy jednak w grupie kontrolnej, gdzie zaobserwowaliśmy dodatni związek pomiędzy stężeniami tego czynnika a masą ciała, oraz u wszystkich badanych dziewcząt, u których korelowały one z masą ciała i BMI (wyrażonymi zarówno jako wartości bezwzględne, jak i SDS).

Wyniki naszych badań zgadzają się z przedstawionymi w metaanalizie przez Brandysa i wsp. [8], do której włączono 7 dotychczas opublikowanych prac, uzyskując grupę 155 chorych na AN, oraz grupę kontrolną liczącą 174 kobiety pochodzące z Japonii, Niemiec, Wielkiej Brytanii i Włoch. Średni wiek pacjentek wynosił 18,9–28,3 lat, a ich BMI 14,2–15,9 kg/m², co sugeruje zróżnicowany



Ryc. 1. Średnie stężenia BDNF w surowicy badanych dziewcząt

Fig. 1. Mean serum BDNF concentrations in examined girls

* $p < 0,001$ AN vs. K i AN vs. O; ** $p < 0,001$ O vs. K

AN – grupa z jadłowstrętem psychicznym, O – grupa z otyłością prostą, K – grupa kontrolna

czas trwania oraz stopień ciężkości choroby. Cytowani autorzy wykazali, że stężenia BDNF u kobiet z jadłowstrętem psychicznym były o około 1 odchylenie standardowe niższe niż u zdrowych [8]. Nie wszyscy badacze potwierdzają jednak te obserwacje. Ehrlich i wsp. [16] nie wykazali istotnych różnic dotyczących stężeń tego czynnika pomiędzy grupą pacjentek z jadłowstrętem psychicznym w ostrej fazie choroby a grupą kontrolną. Podobne wyniki prezentują także Dmitrzak-Węglarz i wsp. [15], aczkolwiek w tym badaniu wiek chorych na AN był istotnie statystycznie niższy niż w grupie kontrolnej. Z kolei Mercader i wsp. [17] stwierdzili, że stężenia BDNF w osoczu pacjentek z jadłowstrętem psychicznym są znamienne wyższe niż u osób zdrowych. Rozbieżności te mogą być uwarunkowane przede wszystkim odrębną metodologią. Stężenia tego czynnika w surowicy są bowiem

znacznie wyższe niż w osoczu ze względu na jego uwalnianie z płytek podczas wykrzepiania krwi. Stężenia osoczowe wydają się także bardziej podatne na wpływ czynników środowiskowych (np. diety) [8]. Na wyniki oznaczeń tego białka wpływa także temperatura i czas przechowywania próbek [30], a w większości badań potwierdzono również ich dodatnią zależność ze stopniem ciężkości choroby i masą ciała [8, 30].

Obniżone stężenia BDNF w AN z jednej strony mogą być wyrazem reakcji adaptacyjnej do przewlekłego głodzenia, natomiast z drugiej – nie można wykluczyć, że stanowią one pierwotny czynnik patogenetyczny zaangażowany w rozwój tego schorzenia.

W wielu modelach zwierzęcych wykazano, że omawiane białko wykazuje ośrodkowe działanie anoreksyjne hamujące spożywanie pokarmu.

Tabela III. Analiza korelacji pomiędzy stężeniami BDNF a wynikami pomiarów antropometrycznych, parametrami gospodarki węglowodanowo-lipidowej i stężeniami CRP w surowicy u badanych dziewcząt

Table III. Analysis of correlations between serum BDNF concentrations and the results of anthropometric measurements, carbohydrate-lipid metabolism and serum CRP concentrations in the examined girls

Parametr	K n= 21	AN n= 32	O n= 29	wszystkie badane n=82
Wiek (lata)	r= 0,16 p= 0,49	r= -0,22 p= 0,22	r= -0,04 p= 0,84	r= -0,23 p= 0,03
Masa ciała (kg)	r= 0,48 p= 0,03	r= -0,30 p= 0,09	r= 0,26 p= 0,17	r= 0,77 p<0,001
SDS masa ciała	r= 0,37 p= 0,09	r= -0,06 p= 0,72	r= 0,27 p= 0,15	r= 0,80 p<0,001
BMI (kg/m ²)	r= 0,26 p= 0,26	r= -0,19 p= 0,29	r= 0,08 p= 0,68	r= 0,77 p<0,001
SDS BMI	r= 0,22 p= 0,34	r= -0,08 p= 0,66	r= 0,13 p= 0,48	r= 0,78 p<0,001
Glikemia (mg/dl)	r= 0,01 p= 0,95	r= -0,13 p= 0,46	r= 0,36 p= 0,051	r= 0,48 p<0,001
Cholesterol całkowity (mmol/l)	r= -0,33 p= 0,14	r= 0,05 p= 0,77	r= 0,28 p= 0,14	r= -0,01 p= 0,89
HDL (mmol/l)	r= -0,07 p= 0,75	r= 0,02 p= 0,90	r= 0,17 p= 0,36	r= -0,30 p=0,006
LDL (mmol/l)	r= -0,26 p= 0,24	r= 0,05 p= 0,78	r= 0,18 p= 0,34	r= 0,08 p= 0,45
Triglicerydy (mmol/l)	r= -0,43 p= 0,052	r= 0,10 p= 0,58	r= 0,14 p= 0,48	r= 0,17 p= 0,14
In insulina	r= -0,14 p=0,52	r=0,13 p=0,38	r=0,009 p=0,97	r= 0,50 p<0,001
In HOMA IR	r= 0,13 p= 0,58	r= 0,10 p= 0,57	r= 0,05 p= 0,81	r= 0,53 p<0,001
CRP (mg/l)	r=0,09 p=0,72	r=-0,01 r=0,96	r=-0,04 p=0,89	r=0,26 p=0,03

In – logarytm naturalny, CRP – białko, C – reaktywne

Tabela IV. Niezależne predyktory stężeń BDNF w surowicy badanych dziewcząt

Table IV. Independent predictors of serum BDNF in the examined girls

BDNF R ² = 0,53 p <0,001			
Parametr	β ± SE	B ± SE	p
Wiek (lata)	-0,22 ± 0,08	-0,70 ± 0,25	0,006
Masa ciała (kg)	0,71 ± 0,08	0,15 ± 0,02	<0,001
In HOMA-IR	-2,15 ± 0,73	-200,10 ± 70,54	0,005

HOMA-IR – współczynnik insulinooporności

mów oraz powodujące spadek masy ciała poprzez wpływ na układ serotonergiczny. Tak więc obniżenie jego stężenia u pacjentek z AN może stanowić reakcję adaptacyjną, która ma zwiększać apetyt i zapobiegać dalszemu wychudzeniu. Hipotezę tę potwierdzają wyniki badań, w których wykazano, że stężenia BDNF w AN zwiększają się wraz z uzyskaniem poprawy klinicznej i wzrostem masy ciała, oraz ich dodatnie zależności z BMI [8, 16, 31].

Istnieją również dowody, że obniżenie stężeń BDNF w jądlówstręciu psychicznym może mieć charakter pierwotny, poprzedzający rozwój choroby. U myszy wykazano, że zarówno rodzaj diety, jak i podaż kalorii istotnie wpływają na ekspresję BDNF w mózgu. Gelegen i wsp. [32] stwierdzili, że ograniczenie spożywanego pokarmu zwiększa stężenie tego czynnika w podwzgórzu u osobników szczepu C57B/L6, natomiast obniża je w zwierzęcym modelu anoreksji u myszy szczepu A/J. Może to wskazywać na ochronny wpływ wysokich stężeń BDNF przed rozwojem jądlówstrętu psychicznego [32]. Hipotezę tę potwierdzają także obserwacje dotyczące wpływu wysiłku fizycznego na wydzielanie tego czynnika w mózgu i mięśniach oraz jego stężenia we krwi krążącej. Uważa się, że pacjentki z restrykcyjnym typem AN chętnie wykonują ćwiczenia fizyczne z uwagi na ich efekt anksjolityczny, łagodzący objawy przewlekłego stresu wywołanego głodem, a działanie to przypisuje się zwiększonemu wydzielaniu BDNF. Nie można zatem wykluczyć, że wzrost stężeń owego białka w jądlówstręciu psychicznym ma charakter wyrównawczy, kompensujący pierwotne obniżenie ich wartości, spowodowane mechanizmami patogenetycznymi uczestniczącymi w wywoływaniu tego schorzenia [33, 34].

Za udziałem BDNF w patogenezie zaburzeń odżywiania przemawiają również wyniki badań genetycznych. Wykazano bowiem istotny statystycznie związek pomiędzy zmianami polimorficznymi w kodującym go genie a wiekiem wystąpienia AN, minimalnym BMI, charakterystycznymi dla choroby zaburzeniami osobowości oraz objawami psychopatologicznymi ocenianymi za pomocą Inwentarza Zaburzeń Odżywiania (*Eating Disorders Inventory*, EDI) i zaburzeniami postrzegania sylwetki ciała [35–38]. Aczkolwiek korelacje te nie zostały potwierdzone przez wszystkich autorów, uważa się, że zaburzenia ekspresji BDNF wynikające z interakcji pomiędzy osobniczą predyspozycją genetyczną a szkodliwymi czynnikami środowiskowymi mogą przyczyniać się do nieprawidłowego funkcjonowania układu kara-nagroda

w ośrodkowym układzie nerwowym, anhedonii i „uzależnienia od głodzenia” w AN [8,39].

W dotychczas opublikowanych pracach nie oceniano korelacji stężeń BDNF z parametrami gospodarki węglowodanowo-tłuszczowej u pacjentek z AN, co uniemożliwia porównanie wyników naszych badań z uzyskanymi przez innych autorów.

U dziewcząt otyłych wykazaliśmy, że stężenia BDNF są znamienne statystycznie wyższe niż u chorych na AN i zdrowych. W grupie tej nie obserwowaliśmy ich istotnych statystycznie zależności z parametrami antropometrycznymi i biochemicznymi, lecz u wszystkich badanych rozpatrywanych łącznie stężenia BDNF korelowały ujemnie z wiekiem i stężeniami cholesterolu HDL, a dodatnio z BMI, masą ciała (wyrażonymi jako wartości bezwzględne i SDS), glikemią na czczo, stężeniami insuliny, CRP i wartościami współczynnika HOMA-IR. Analiza regresji wykazała, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na stężenia BDNF u badanych dziewcząt są: wiek, masa ciała i współczynnik insulinooporności HOMA-IR.

O udziale BDNF w patogenezie otyłości świadczą wyniki badań przeprowadzonych na genetycznie zmodyfikowanych zwierzętach, które wykazały, że transgeniczne heterozygotyczne myszy BDNF +/- charakteryzują się wzmożoną aktywnością, wysokim poziomem lęku i agresji oraz hiperfagią, osobniki BDNF-/- giną natomiast w pierwszych tygodniach życia [40]. Podobne objawy występują u zwierząt ze zmniejszoną ekspresją receptorów TrkB [41]. U ludzi również opisano przypadki hiperfagii i otyłości spowodowanej haploinsuficjencją BDNF [41]. Postuluje się, że czynnik ten może działać zarówno bezpośrednio, jako regulator ilości spożywanego pokarmu w podwzgórzu i kresomózgowiu, jak i pośrednio poprzez wpływ na układy neuroprzekaznikowe wpływające na nastroj, emocje oraz odczuwanie przyjemności podczas jedzenia [42].

W większości dostępnych prac badano wpływ zmian polimorficznych genu *BDNF* na rozwój otyłości [43–45]. Doniesienia dotyczące stężeń tego białka w surowicy lub osoczu otyłych dzieci [18–22] i dorosłych [23–26] są natomiast nieliczne i sprzeczne.

W badaniu Roth i wsp. [18] stężenia BDNF u otyłych dzieci były, podobnie jak w naszym badaniu, wyższe niż u dzieci z prawidłową masą ciała i korelowały dodatnio z BMI SDS oraz stężeniami leptyny. W odróżnieniu od nas cytowani badacze nie zanotowali jednak ich istotnych za-

leżności z wartościami współczynnika HOMA-IR oraz stężeniami lipidów w surowicy. Camargos i wsp. [20] uzyskali również podobne do naszych wyniki u niemowląt i małych dzieci z otyłością w wieku 6–24 miesięcy. W pracy tej zanotowano także dodatnie korelacje pomiędzy stężeniami omawianego białka a stężeniami czynników prozapalnych, takich jak IL-8, IL-10. Wyniki owe wydają się potwierdzać obserwowany przez nas dodatni związek pomiędzy stężeniami BDNF a CRP i wskazują na udział stanu zapalnego o niskim stopniu nasilenia w ich regulacji. Inni autorzy prezentują jednak całkowicie odmienne obserwacje. W badaniu przeprowadzonym wśród 66 dzieci z otyłością olbrzymią w wieku 5–15 lat pochodzenia japońskiego stwierdzono, że stężenia tego czynnika są u nich niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Wykazano również ich odwrotną korelację z BMI SDS [19]. W pracy Corripio i wsp. [21] stężenia BDNF u otyłych dzieci przed okresem dojrzewania (średnia wieku $8,03 \pm 1,08$ lat) okazały się także niższe niż u dzieci zdrowych i wzrosły po dwu latach stosowania interwencji terapeutycznej, obejmującej dietę normokaloryczną, 45 minut wysiłku fizycznego 3 razy w tygodniu oraz ograniczenie oglądania telewizji do 2 godzin dziennie. Cytowani badacze, w odróżnieniu od nas i wspomnianych autorów [18,20], oznaczali jednak stężenia omawianego białka w osoczu [19,21]. El-Gharbawy i wsp. [22] stwierdzili, że stężenia BDNF w surowicy dzieci i młodzieży z otyłością olbrzymią w wieku 3–19 lat są o około 15% niższe niż u badanych z prawidłową masą ciała i korelują ujemnie z wartościami BMI i BMI-SDS po adjustacji względem wieku, stopnia zaawansowania rozwoju płciowego oraz liczby płytek krwi.

W badaniach przeprowadzonych u dorosłych wykazano, że stężenia BDNF u osób otyłych są, podobnie jak w naszym badaniu, wyższe niż u szczupłych, ale nie obserwowano ich korelacji ze stężeniami glukozy, insuliny i wartościami współczynnika HOMA-IR [26,31,46]. Wyniki te nie zostały jednak potwierdzone przez Gajewską i wsp. [23], którzy nie stwierdzili istotnych różnic pomiędzy osobami otyłymi i szczupłymi w wieku 45–84 lat ani też znamiennej zależności pomiędzy stężeniami tego czynnika a wiekiem, płcią i stopniem aktywności fizycznej badanych. Z kolei w badaniu Kaur i wsp. [24] wartości były niższe u osób z otyłością brzusznią określaną na podstawie współczynnika WHR.

Podobne do obserwowanych przez nas zależności pomiędzy stężeniami BDNF a parametrami

gospodarki węglowodanowo-tłuszczowej obserwowali Suwa i wsp. [47] u kobiet z cukrzycą typu 2. Wykazali oni bowiem ich dodatnie korelacje z BMI, procentową zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie, stężeniami triglicerydów, glukozy i wartościami współczynnika HOMA-IR, a ujemną zależność z wiekiem badanych. Po adjustacji względem tego ostatniego parametru znamienne statystycznie okazały się korelacje z BMI, zawartością tkanki tłuszczowej oraz stężeniem triglicerydów [47]. Obserwacje te potwierdzają także Boyuk i wsp. [48]. Dodatnie zależności pomiędzy stężeniami BDNF i wartościami współczynnika HOMA-IR u zdrowych dzieci w wieku 11–17 lat wykazali także inni autorzy [49]. U dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano zarówno obniżone [25], jak i podwyższone stężenia BDNF [47]. Karczewska i wsp. [50] wykazali, że stężenia tego czynnika u szczupłych kobiet z niską wrażliwością na insulinę są niższe i korelują dodatnio z wartościami współczynnika insulinowrażliwości.

Jak już wspomniano, źródłem tak znacznych rozbieżności dotyczących wyników oznaczeń BDNF u pacjentów z otyłością mogą być różnice metodologiczne oraz sposób zabezpieczania i przygotowywania materiału do oznaczeń. Niektórzy autorzy wykorzystywali w tym celu próbki surowicy, a inni – osocza. Ilość płytek krwi, a co za tym idzie uwalnianie z nich BDNF w procesie krzepnięcia mogą bowiem w istotny sposób wpływać na uzyskiwane rezultaty. Araya i wsp. [51] wskazują na to, że wyniki oznaczeń tego czynnika w surowicy, osoczu oraz samych płytkach po zastosowaniu tego samego bodźca, jakim był trening fizyczny, mogą się diametralnie różnić. Stwierdzono, że sekrecja BDNF przez tkankę mózgową, która istotnie wpływa na jego stężenia we krwi krążącej, uzależniona jest od bieżącej glikemii [25]. Nie można również wykluczyć udziału innych czynników zakłócających, zwłaszcza u pacjentów dorosłych. Wykazano bowiem, że na stężenia omawianego białka wpływa szereg schorzeń (m.in. depresja, schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, miażdżyca, schorzenia alergiczne, przewlekła choroba nerek, reumatoidalne zapalenie stawów) i zażywanych leków (np. antydepresanty, statyny, aspiryna) oraz suplementów diety i witamin (np. witamina A, B, E, cynk, kwasy tłuszczowe -3) [52]. U analizowanych przez nas dziewcząt wpływ tych czynników został w dużej mierze wyeliminowany poprzez ich uwzględnienie w kryteriach wyłączenia z udziału w badaniu. Wydaje się również, że w przyszłych pracach poświęconych ocenie stężeń

BDNF w zaburzeniach odżywiania (jadłowstręcie psychicznym i otyłości) należy bardziej szczegółowo scharakteryzować aktywność procesów zapalnych. Źródłem tego czynnika mogą być bowiem nie tylko neurocyty, adipocyty i miocyty, ale także aktywowane komórki mononuklearne krwi obwodowej [53].

Wnioski

1. Średnie stężenia BDNF u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym i otyłością różnią się istot-

nie od wartości stwierdzanych w grupie kontrolnej. 2. Najważniejszymi czynnikami wpływającymi na stężenia BDNF w surowicy badanych dziewcząt są BMI i współczynnik HOMA-IR. Świadczy to o jego udziale w reakcjach adaptacyjnych uruchamianych w odpowiedzi na przewlekłe zaburzenie homeostazy energetycznej organizmu. Nie można jednak wykluczyć pierwotnego wpływu nieprawidłowej sekrecji tego czynnika na rozwój schorzeń związanych z nieprawidłową masą ciała.

Piśmiennictwo / References

1. So B., Kim H.J., Kim J., Song W.: Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases. *Integr. Med. Res.*, 2014;3(4), 172-179.
2. Oh K.J., Lee D.S., Kim W.K., Han B.S., Lee S.C., Bae K.H.: Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016;18, 8.
3. Piccinni A., Marazziti D., Del Debbio A. et al.: Diurnal variation of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: an analysis of sex differences. *Chronobiol. Int.*, 2008;25(5), 819-826.
4. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B.: A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2017; doi: 10.1002/ajmg.b.32616 (w druku).
5. Pedersen B.K.: Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav. Immun.*, 2011;25, 811-816.
6. Marosi K., Mattson M.P.: BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2014;25, 89-98.
7. Cattaneo A., Cattane N., Begni V., Pariente C.M., Riva M.A.: The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. *Transl. Psychiatry*, 2016;6, e958.
8. Brandys M.K., Kas M.J., van Elburg A.A., Campbell I.C., Adan R.A.: A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa. *World J. Biol. Psychiatry*, 2011;12, 444-454.
9. Huh J.Y.: The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch. Pharm. Res.*, 2018;41, 14-29.
10. Yamanaka M., Tsuchida A., Nakagawa T. et al.: Brain-derived neurotrophic factor enhances glucose utilization in peripheral tissues of diabetic mice. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007;9, 59-64.
11. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A.: Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. *Metabolism*, 2017; doi: 10.1016/j.metabol.2017.11.019 (w druku).
12. Nogal P., Lewiński A.: Jadłowstręt psychiczny (anorexia nervosa). *Endokrynol. Pol.*, 2008;59, 148-155.
13. Oswiecimska J.M., Ziara K.T., Suwala A. et al.: Chemerin serum levels in girls with anorexia nervosa. *Neuro. Endocrinol. Lett.*, 2014;35, 490-496.
14. Gavrieli A., Mantzoros C.S.: Novel molecules regulating energy homeostasis: physiology and regulation by macronutrient intake and weight loss. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 2016;31, 361-372.
15. Dmitrzak-Weglarz M., Skibinska M., Slopian A. et al.: Serum neurotrophin concentrations in polish adolescent girls with anorexia nervosa. *Neuropsychobiology*, 2013;67, 25-32.
16. Ehrlich S., Salbach-Andrae H., Eckart S. et al.: Serum brain-derived neurotrophic factor and peripheral indicators of the serotonin system in underweight and weight-recovered adolescent girls and women with anorexia nervosa. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2009;34, 323-329.
17. Mercader J.M., Ribases M., Gratacos M. et al.: Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes Brain Behav.*, 2007;6, 706-716.
18. Roth C.L., Elfers C., Gebhardt U., Muller H.L., Reinehr T.: Brain-derived neurotrophic factor and its relation to leptin in obese children before and after weight loss. *Metabolism*, 2013;62, 226-234.
19. Araki S., Yamamoto Y., Dobashi K., Asayama K., Kusuhara K.: Decreased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor and its relationship with obesity and birth weight in obese Japanese children. *Obes. Res. Clin. Pract.*, 2014;8, e63-69.
20. Camargos A.C., Mendonca V.A., Andrade C.A. et al.: Neuroendocrine inflammatory responses in overweight/obese infants. *PLoS. One.*, 2016;11, e0167593.
21. Corripio R., Gonzalez-Clemente J.M., Jacobo P.S. et al.: Plasma brain-derived neurotrophic factor in prepubertal obese children: results from a 2-year lifestyle intervention programme. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012;77, 715-720.
22. El-Gharbawy A.H., Adler-Wailes D.C., Mirch M.C. et al.: Serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in lean and overweight children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 3548-3552.
23. Gajewska E., Sobieszka M., Lojko D., Wieczorowska-Tobis K., Suwalska A.: Obesity itself does not influence BDNF serum levels in adults. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2014;18, 3246-3250.
24. Kaur S., Gonzales M.M., Tarumi T. et al.: Serum brain-derived neurotrophic factor mediates the relationship between abdominal adiposity and executive function in middle age. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2016;22, 493-500.
25. Krabbe K.S., Nielsen A.R., Krogh-Madsen R. et al.: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007;50(2), 431-438.
26. Lee I.T., Wang J.S., Fu C.P., Lin S.Y., Sheu W.H.: Relationship between

- body weight and the increment in serum brain-derived neurotrophic factor after oral glucose challenge in men with obesity and metabolic syndrome: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*, 2016;95(43), e5260.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders -Fifth Edition*. APA, Washington 2013.
 28. Palczewska I., Niedzwiedzka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med. Wieku Rozw.*, 2001;5(Suppl 1), 18-118.
 29. Hermsdorff H.H., Zulet M.A., Puchau B., Bressan J., Martinez J.A.: Association of retinol-binding protein-4 with dietary selenium intake and other lifestyle features in young healthy women. *Nutrition*, 2009;25, 392-399.
 30. Trajkovska V., Marcussen A.B., Vinberg M., Hartvig P. et al.: Measurements of brain-derived neurotrophic factor: methodological aspects and demographical data. *Brain Res. Bull.*, 2007;73(1-3), 143-149.
 31. Monteleone P., Tortorella A., Martiadis V., Serritella C. et al.: Opposite changes in the serum brain-derived neurotrophic factor in anorexia nervosa and obesity. *Psychosom Med.*, 2004;66(5), 744-748.
 32. Gelegen C., van den Heuvel J., Collier D.A. et al.: Dopaminergic and brain-derived neurotrophic factor signalling in inbred mice exposed to a restricted feeding schedule. *Genes Brain Behav.*, 2008;7, 552-559.
 33. Holtkamp K., Hebebrand J., Herpertz-Dahlmann B.: The contribution of anxiety and food restriction on physical activity levels in acute anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 2004;36, 163-171.
 34. Pedersen B.K., Pedersen M., Krabbe K.S., Bruunsgaard H., Matthews V.B., Febbraio M.A.: Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp. Physiol.*, 2009;94, 1153-1160.
 35. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. et al.: Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2005;13, 428-434.
 36. Ribases M., Gratacos M., Fernandez-Aranda F. et al.: Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet.*, 2004;13, 1205-1212.
 37. Clarke J., Ramoz N., Fladung A.K., Gorwood P.: Higher reward value of starvation imagery in anorexia nervosa and association with the Val66Met BDNF polymorphism. *Transl. Psychiatry*, 2016;6, e829.
 38. Gamero-Villaruel C., Gordillo I., Carrillo J.A. et al.: BDNF genetic variability modulates psychopathological symptoms in patients with eating disorders. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, 2014;23, 669-679.
 39. Brandys M.K., Kas M.J., van Elburg A.A. et al.: The Val66Met polymorphism of the BDNF gene in anorexia nervosa: new data and a meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*, 2013;14, 441-451.
 40. Kernie S.G., Liebl D.J., Parada L.F.: BDNF regulates eating behavior and locomotor activity in mice. *EMBO J.*, 2000;19, 1290-1300.
 41. Xu B., Xie X.: Neurotrophic factor control of satiety and body weight. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2016;17, 282-292.
 42. Ooi C.L., Kennedy J.L., Levitan R.D.: A putative model of overeating and obesity based on brain-derived neurotrophic factor: direct and indirect effects. *Behav. Neurosci.*, 2012;126, 505-514.
 43. Sustar A., Nikolac Perkovic M., Nedic Erjavec G., Svob Strac D., Pivac N.: A protective effect of the BDNF Met/Met genotype in obesity in healthy Caucasian subjects but not in patients with coronary heart disease. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016;20, 3417-3426.
 44. Zandona M.R., Sangalli C.N., Campagnolo P.D., Vitolo M.R. et al.: Validation of obesity susceptibility loci identified by genome-wide association studies in early childhood in South Brazilian children. *Pediatr. Obes.*, 2017;12, 85-92.
 45. Mou Z., Hyde T.M., Lipska B.K. et al.: Human obesity associated with an intronic SNP in the brain-derived neurotrophic factor locus. *Cell. Rep.*, 2015;13, 1073-1080.
 46. Slusher A.L., Whitehurst M., Zoeller R.F., Mock J.T. et al.: Brain-derived neurotrophic factor and substrate utilization following acute aerobic exercise in obese individuals. *J. Neuroendocrinol.*, 2015;27, 370-376.
 47. Suwa M., Kishimoto H., Nofuji Y. et al.: Serum brain-derived neurotrophic factor level is increased and associated with obesity in newly diagnosed female patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2006;55, 852-857.
 48. Boyuk B., Degirmencioglu S., Atalay H. et al.: Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Res.*, 2014;2014, 978143.
 49. Pedersen N.H., Tarp J., Andersen L.B. et al.: The association between serum brain-derived neurotrophic factor and a cluster of cardiovascular risk factors in adolescents: The CHAMPS-study DK. *PLoS. One.*, 2017;12, e0186384.
 50. Karczewska-Kupczewska M., Straczkowski M., Adamska A. et al.: Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity. *Clin. Biochem.*, 2011;44, 817-820.
 51. Araya A.V., Orellana X., Godoy D., Soto L., Fiedler J.: Effect of exercise on circulating levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in overweight and obese subjects. *Horm. Metab. Res.*, 2013;45, 541-544.
 52. Agilli M., Aydin F.N., Cayci T., Kurt Y.G.: Is obesity influence serum brain-derived neurotrophic factor level in adults? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015;19, 523-524.
 53. Huang C.J., Mari D.C., Whitehurst M., Slusher A., Wilson A., Shibata Y.: Brain-derived neurotrophic factor expression ex vivo in obesity. *Physiol. Behav.*, 2014;123, 76-79.