

ЛЕПТИН И ИНХИБИН В КАО ПРЕДИКТОРИ ОПОРАВКА РЕПРОДУКТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИЦА С АНОРЕКСИЈОМ НЕРВОЗОМ ТОКОМ НОРМАЛИЗАЦИЈЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ

Александар ЂЕТКОВИЋ¹, Марина ЂУРОВИЋ², Наташа МИЛИЋ³

¹Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;

³Институт за статистику и медицинску информатику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Анорексија нервоза је поремећај исхране удружен са многим психолошким, социјалним и физиолошким ненормалностима који се јавља код 0,5-2% женске популације.

Циљ рада У овој студији пресека анализирано је лучење лептина, као показатеља енергетске равнотеже и телесног састава, и инхибина В, као показатеља гонадне активности, како би се предвидео опоравак репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе.

Метод рада Студијом је обухваћено 20 болесница с анорексијом нервозом мале телесне масе (индекс телесне масе – BMI: $14,3 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$), 22 делимично опорављене болеснице с анорексијом нервозом (BMI $17,4 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$) и 29 болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса нормализовала, од којих код 16 није успостављен менструациони циклус (BMI $19,5 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$), а 13 су имале најмање шест менструационих циклуса у току године (BMI $19,3 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$). Контролну групу је чинило 19 испитаница с регуларним менструационим циклусима (BMI $19,8 \pm 0,4 \text{ kg/m}^2$).

Резултати Код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе утврђена је значајна корелација између вредности лептина и инхибина В ($\rho=0,446$; $p=0,000$), лептина и делта лутеинизирајућег хормона (LH) ($\rho=0,611$; $p<0,001$) и инхибина В и делта лутеинизирајућег хормона ($\rho=0,574$; $p<0,001$). Лептин ($p=0,0039$), инхибин В ($p=0,0173$), лутеинизирајући хормон ($p=0,0323$) и делта лутеинизирајући хормон ($p=0,0087$) су значајни предиктори опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе. Међу поменутиим предикторима лептин ($p=0,0057$) је најзначајнији.

Закључак Лептин је најзначајнији предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе. Сnižене вредности лептина могле би бити одговорне за многе неуроендокрине ненормалности код ових болесница. Сматрамо да су неопходне додатне студије засноване на примени лептина, како би се у потпуности разјаснила његова физиолошка и потенцијално терапијска улога у анорексији нервози.

Кључне речи: анорексија нервоза; инхибин В; лептин; телесна маса; репродукција

УВОД

Анорексија нервоза је синдром који први пут у медицинској литератури помињу скоро истовремено сер Вилијем Гал у Енглеској и Ернест Чарлс Лесг у Француској 1870. године [1]. Њихов опис основних манифестација поремећаја, које обухватају изражен губитак телесне масе, аменореју, психолошке поремећаје и повећану физичку активност, са незнатним је модификацијама заступљен и у савременим дијагностичким критеријумима овога синдрома који су наведени у DSM-IV.

Болеснице с анорексијом нервозом у постменархи су аменоричне [2], а поремећај менструације почиње и пре значајнијег губитка телесне масе и често остаје и поред њене нормализације [3]. Овај феномен би се могао објаснити неадекватним учешћем масног ткива у укупном телесном саставу, смањеним уносом масти у исхрани, повећаном физичком активношћу или депресијом [4]. У анорексији нервози аменореја је најчешће хипоталамусног порекла, односно она је резултат смањене пулзатилности гонадотропин-ослобађајућег хормона (GnRH), што за последицу има хипогонадотропни хипогонадизам и ниске или немерљиве нивое естрадиола у серуму [5]. Анорексија се најчешће развија током адолесцен-

ције и ретко се манифестује пре почетка пубертета. Психолошке реакције на промене у телесној грађи, однос према ауторитетима, као и нови животни изазови могу имати значајну улогу у развоју овога поремећаја [4]. Учесталост овог синдрома у женској популацији је 0,5-2%.

Инхибини су гликопротеински хормони које луче фоликули јајника, а имају значајну улогу у негативној регулацији лучења фоликуло-стимулирајућег хормона (FSH) [6]. Вредности инхибина В током фоликулске фазе менструационог циклуса одражавају секреторну активност кохорте растућих фоликула. Лучење инхибина А у касној фоликулској фази менструационог циклуса одраз је активности доминантног фоликула [7].

Лептин је најпре означен као анорексигени хормон који лучи масно ткиво, а који смањује унос хране и повећава енергетску потрошњу у организму. Данас је познато да лептин има утицаја и на имунски систем, репродукцију, хематопоезу, ангиогенезу и формирање костију [8]. Лептин испољава утицај на репродуктивну осовину на неколико нивоа, делујући стимулативно на хипоталамус и хипофизу, односно инхибиторно на нивоу гонада. Стања у којима је нутритивни статус неадекватан, као што су поремећаји исхране, удружена су са смањеним вредностима лептина.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди корелација између лептина, као показатеља нутритивног статуса, и инхибина *B*, показатеља ране активности јајника, ради процене њиховог значаја у опоравку репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

МЕТОД РАДА

Овом студијом пресека обухваћена је 71 болесница с анорексијом нервозом која је лечена у Институту за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду од 2000. до 2002. године. Све испитанице су испуњавале дијагностичке критеријуме (*DSM-IV*) које је 1994. године навео Габард, а то су: а) одбијање одржавања телесне масе изнад минималне нормалне за узраст и висину; б) интензиван страх од гојазности или добијања на телесној маси упркос мршавости; в) поремећај у препознавању сопствене телесне масе, непримерен утицај телесне масе или облика тела на самовредновање или негирање озбиљности мале телесне масе; г) изостанак три узастопна менструациона циклуса.

Болеснице су сврстане у три групе. Прву групу је чинило 20 болесница с анорексијом нервозом мале телесне масе, које су биле узраста од $19,1 \pm 0,8$ година и имале индекс телесне масе (*BMI*) од $14,3 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$. Другу групу су чиниле 22 болеснице с анорексијом нервозом и делимично нормализованом телесном масом, које су биле старости од $21,5 \pm 0,9$ година и имале *BMI* од $17,4 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$. Трећу групу је чинило 29 болесница с анорексијом нервозом које су нормализовале телесну масу, од којих 16 није имало менструацију, биле су старости од $22,4 \pm 0,8$ година и имале *BMI* од $19,5 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$, док је 13 имало најмање шест менструационих циклуса у току године, биле старости од $21,5 \pm 0,7$ година и имале *BMI* од $19,3 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$. Контролну групу је чинило 19 еуменореичних испитаница, старости од $25,0 \pm 0,7$ година и *BMI* од $19,8 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, које су испуњавале следеће критеријуме: 1) регуларни менструациони циклуси на 25-35 дана; 2) нормалан *BMI* ($18-24 \text{ kg/m}^2$); 3) престанак примене хормонских препарата у последња три месеца; 4) изостанак репродуктивних ендокринолошких проблема или инфертилитета; 5) стандардан, мешовит тип исхране; 6) небављење интензивном физичком активношћу.

Извођење студије је одобрио етички комитет болнице, а све болеснице које су учествовале у студији дале су свој пристанак.

Испитивање је спроведено између девет и 11 часова пре подне, а за извођење хормонских анализа коришћена је венска крв. Код свих испитаница рађен је *LhRH* тест, како би се проценила функционалност осовине хипоталамус–хипофиза, те предвидела могућност опоравка болесница с анорексијом нервозом. Вредности делта лутеинизирајућег хормона (*LH*) израчунате су одузимањем од максималне вредности *LH* после *LhRH* теста основне вредности *LH*. *BMI* је изражен као количник телесне масе (*kg*) и вредности квадрата телесне висине (m^2).

Код аменореичних болесница с анорексијом нервозом урађен је *LhRH* тест. За основу су узети узорци крви за естрадиол (*E2*), *FSH*, *LH*, инхибин *B* и лептин. После примене *LhRH* у 20. и 60. минути узимани су узорци крви за одређивање *FSH* и *LH*. Код опорављених болесница с анорексијом нервозом које су имале регуларне менструационе циклусе трећег дана циклуса рађен је *LhRH* тест уз све горенаведене анализе. Код испитаница контролне групе трећег дана циклуса рађен је *LhRH* тест с одређивањем вредности *FSH* и *LH* у 20. и 60. минути, а за основу су узети узорци крви за *E2*, *FSH*, *LH*, инхибин *B* и лептин. Узорци плазме за инхибин *B* и лептин чувани су на температури од -80°C до тренутка када су рађене анализе.

Статистичка анализа

Статистичка анализа је рађена коришћењем статистичког софтвера *SPSS 10.0* за *Windows*. Резултати дескриптивне статистике су представљени као средња вредност са стандардном грешком (*SE*) за *BMI*, лептин и *FSH*, односно као средња вредност са интерквartilним опсегом за инхибин *B*, *LH*, делта *LH* и естрадиол. Разлике у вредностима *BMI*, лептина и *FSH* између група испитаница поређене су параметријским тестом *One Way ANOVA* (*LSD* пост хок тест за мултипла поређења) због тога што су ове анализе имале нормалну дистрибуцију. Дистрибуција за инхибин *B*, *LH*, делта *LH* и естрадиол није била нормална, због чега су коришћени непараметријски Краскал-Волисов тест *ANOVA* и Ман-Витнијев тест ради поређења ових података. С обзиром на то да је било 12 узастопних статистичких анализа, изабран је ниво значајности од $0,05/12=0,004$ (алфа подешавање према модификованој Бонферонијевој процедури). Поређење различитих параметара између болесница и испитаница контролне групе решено је применом Пирсонове корелације (за податке са нормалном дистрибуцијом – *BMI*, лептин и *FSH*) или Спирмановог коефицијента корелације (за инхибин *B*, *LH*, делта *LH* и естрадиол). За идентификацију предиктора опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом коришћена је униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа.

РЕЗУЛТАТИ

Поређење основног ендокринолошког профила између болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе и испитаница из контролне групе приказано је у табели 1. Код болесница с анорексијом нервозом мале телесне масе *BMI* је био $14,3 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $1,0 \pm 0,2 \text{ ng/ml}$, инхибина *B* $0,0$ (0) pg/ml , *LH* $1,0$ (0) IU/l , делта *LH* $0,0$ ($3,4$) IU/l , естрадиола $0,05$ (0) pg/ml и *FSH* $3,8 \pm 0,8 \text{ IU/l}$. Вредности ових параметара су биле значајно ниже ($p < 0,01$) него код болесница с анорексијом нервозом из осталих група и испитаница контролне групе. Код болесница с анорексијом нер-

ТАБЕЛА 1. Вредности основног ендокринолошког профила код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе и испитаница контролне групе.**TABLE 1.** Basic endocrine profile in patients with anorexia nervosa during weight gain compared with normal women.

Параметар Parameter	Група 1 Group 1	Група 2 Group 2	Група 3 Group 3	Контролна група Control group
Индекс телесне масе (kg/m^2) Body Mass Index (kg/m^2)	14.3±0.2	17.4±0.1	19.4±9.4	19.8±0.5
Лептин (ng/l) Leptin (ng/l)	1.0±0.2	3.9±0.5	7.1±1.1	8.1±0.9
Инхибин В (pg/ml) Inhibin B (pg/ml)	0.0 (0)	13.4 (21.0)	20.9 (16.43)	30.0 (54.0)
LH (IU/l)	1.0 (0)	1.0 (1.1)	1.3 (2.4)	3.1 (2.1)
Δ LH (IU/l)	0.0 (3.4)	11.6 (14.1)	18.1 (15.1)	9.2 (8.7)
FSH (IU/l)	3.8±0.8	6.3±0.6	5.3±0.6	5.0±0.8
Естрадиол (pg/ml) Estradiol (pg/ml)	0.05 (0)	0.06 (0.1)	0.12 (0.15)	0.1 (0.06)

Група 1 – болеснице с анорексијом нервозом мале телесне масе; Група 2 – болеснице с анорексијом нервозом код којих се телесна маса делимично нормализовала; Група 3 – болеснице с анорексијом нервозом код којих се телесна маса у потпуности нормализовала
Group 1 – patients with low weight anorexia nervosa; Group 2 – patients with anorexia nervosa with partially regained weight; Group 3 – patients with anorexia nervosa who completely regained weight

возом код којих се телесна маса делимично нормализовала BMI је био $17,4 \pm 0,1 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $3,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$, вредности инхибина В $13,4 (21,0) \text{ pg/ml}$, LH $1,0 (1,1) \text{ IU/l}$, делта LH $11,6 (14,1) \text{ IU/l}$, естрадиола $0,06 (0,1) \text{ pg/ml}$ и FSH $6,3 \pm 0,6 \text{ IU/l}$. Вредности ових параметара су биле значајно ниже него код болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса потпуно нормализовала ($p < 0,01$) и испитаница контролне групе ($p < 0,01$). Код болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса потпуно нормализовала са менструационим циклусом или без њега BMI је био $19,4 \pm 9,4 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $7,1 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$, вредности инхибина В $20,9 (16,43) \text{ pg/ml}$, LH $1,3 (2,4) \text{ IU/l}$, делта LH $18,1 (15,1) \text{ IU/l}$, естрадиола $0,12 (0,15) \text{ pg/ml}$ и FSH $5,3 \pm 0,6 \text{ IU/l}$. Основне вредности лептина, инхибина В и LH нису се значајно разликовале ($p > 0,05$) у односу на контролну групу, али је вредност делта LH била значајно виша ($p < 0,01$) него код испитаница контролне групе. Код испитаница контролне групе BMI је био $19,8 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, вредности лептина су биле $8,1 \pm 0,9 \text{ ng/ml}$, вредности инхибина В $30 (54,0) \text{ pg/ml}$, LH $3,1 (2,1) \text{ IU/l}$, делта LH $9,2 (8,7) \text{ IU/l}$, естрадиола $0,1 (0,06) \text{ pg/ml}$ и FSH $5,0 \pm 0,8 \text{ IU/l}$.

Код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе забележена је значајна корелација између вредности лептина и инхибина В

($\zeta = 0,338$; $p < 0,05$) (Графикон 1a), лептина и делта LH ($\zeta = 0,611$; $p < 0,01$) (Графикон 1b) и инхибина В и делта LH ($\zeta = 0,574$; $p < 0,001$) (Графикон 1c).

Униваријантна логистичка регресиона анализа је показала да су лептин ($p = 0,0039$), инхибин В ($p = 0,0173$), LH ($p = 0,0323$) и делта LH ($p = 0,0087$) значајни предиктори опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе (Табела 2). Резултати мултиваријантне логистичке регресионе анализе су показали да је међу поменутиим предикторима лептин ($p = 0,0057$) најзначајнији (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

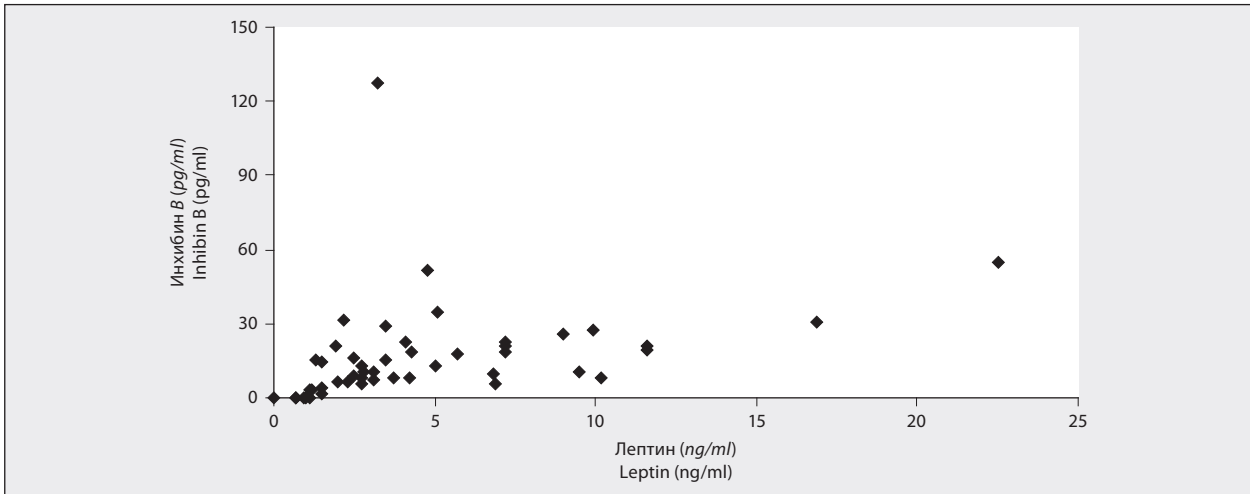
У нашем истраживању је испитана веза између нутритивног статуса болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе и хормонске активности јајника као могућих предиктора опоравка репродуктивне функције. У овој студији пресека установљено је да је код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе, судећи на основу вредности инхибина В, заступљен одређени ниво хормонске активности јајника. Ова активност је била изузетно слаба код болесница с анорексијом и малом телесном масом, код којих су вред-

ТАБЕЛА 2. Предиктори опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе.**TABLE 2.** Predictors of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during weight gain.

Параметар Parameter	Униваријантна логистичка регресија Univariate logistic regression			Мултиваријантна логистичка регресија Multivariate logistic regression		
	<i>p</i>	RR	95% CI	<i>p</i>	RR	95% CI
Променљиве Variable						
Лептин Leptin	0.0039	1.45	1.13-1.86	0.0057	1.49	1.12-1.97
Инхибин В Inhibin B	0.0173	1.04	1.01-1.07			
LH	0.0323	1.46	1.03-2.06			
Δ LH	0.0087	1.04	1.01-1.08			

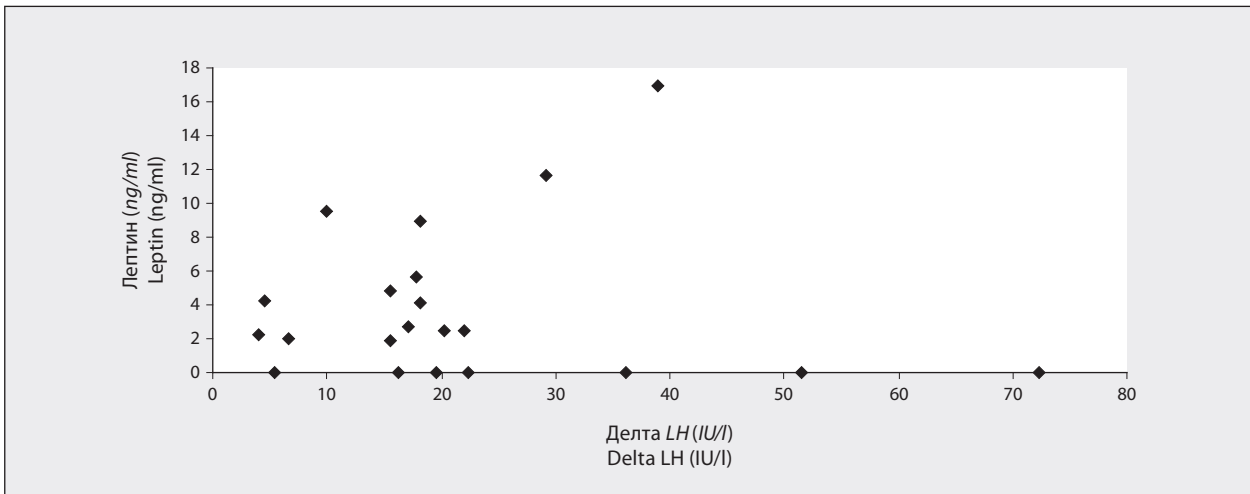
RR – релативни ризик; CI – интервал поверења

RR – relative risk; CI – confidence interval



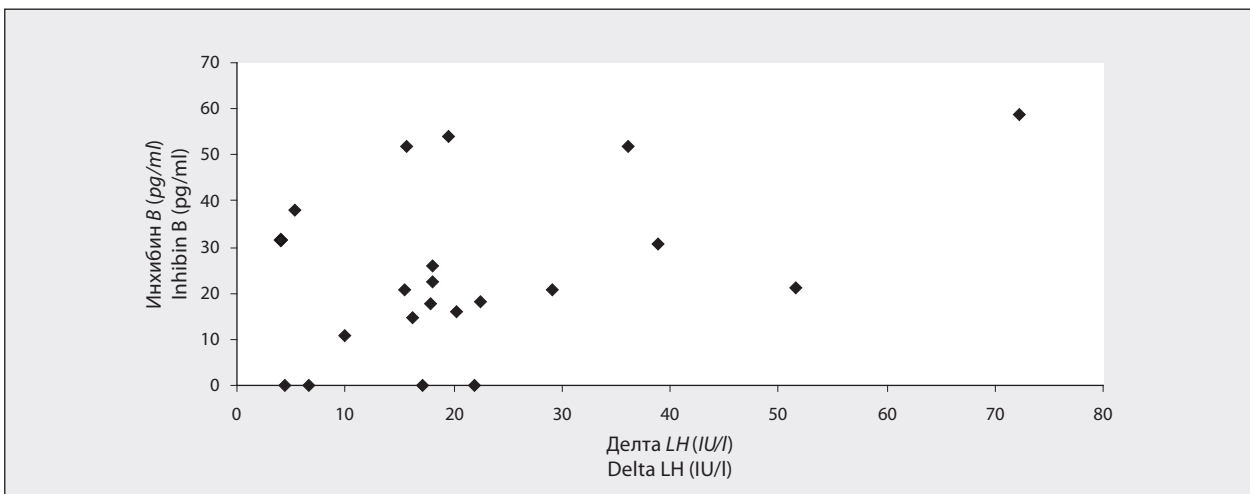
ГРАФИКОН 1а. Корелација између лептина и инхибина В ($\zeta=0,446$; $p=0,000$) код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

GRAPH 1a. Correlation between leptin and inhibin B ($\zeta=0.446$; $p=0.000$) in patients with anorexia nervosa during weight gain.



ГРАФИКОН 1б. Корелација између лептина и делта LH ($\zeta=0,611$; $p<0,001$) код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

GRAPH 1b. Correlation between leptin and delta LH ($\zeta=0.611$; $p<0.001$) in patients with anorexia nervosa during weight gain.



ГРАФИКОН 1с. Корелација између инхибина В и делта LH ($\zeta=0,574$; $p<0,001$) код болесница с анорексијом нервозом током нормализације телесне масе.

GRAPH 1c. Correlation between inhibin B and delta LH ($\zeta=0.574$; $p<0.001$) in patients with anorexia nervosa during weight gain.

ности инхибина *B* биле практично немерљиве. Током нормализације телесне тежине дошло је до повећања вредности инхибина *B*, те су његове просечне вредности код делимично опорављених болесница с анорексијом биле $13,4 \text{ pg/ml}$. Код болесница с анорексијом код којих се телесна маса потпуно нормализовала просечне вредности инхибина *B* су биле $20,9 \text{ pg/ml}$ и нису се значајно разликовале од вредности код испитаница контролне групе.

Инхибин *B* се показао као значајан предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом, али не и најзначајнији, што би могла бити последица утицаја неколико фактора. Као прво, вредности основног лучења инхибина *B* током фоликулске фазе менструационог циклуса испољавају врло широк распон граничних вредности [9]. Друго, постоје значајне индивидуалне разлике у лучењу инхибина код особа женског пола исте старости [10]. Функционална старост јајника посматрана кроз лучење *FSH* и инхибина *B* не мора се подударати с хронолошком старашћу. Трећи и можда најзначајнији аспект односи се на везу између исхране и репродукције, у којој нутритивни статус индивидуе одређује и њену репродуктивну функцију.

У женској популацији телесна маса и телесни састав су у тесној вези с репродукцијом. Резултати многих студија указују на то да би лептин могао представљати кључну везу између резерви масног ткива у организму и хипоталамусних центара који контролишу репродуктивну функцију. Код болесница с функционалном хипоталамусном аменорејом снижене вредности лептина утичу на смањење лучења *GnRH* и *LH*, ановулацију и поремећај менструационог циклуса [11].

У нашој студији вредности лептина код болесница с анорексијом нервозом су се повећале током нормализације телесне масе. На почетку лечења просечне вредности лептина су биле $1 \pm 0,1 \text{ ng/ml}$, да би код испитаница код којих се телесна маса делимично нормализовала ове вредности биле $3,9 \pm 0,5 \text{ ng/ml}$. Код опорављених болесница с анорексијом нервозом вредности лептина су биле $7,1 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$. Утврђена је статистички значајна разлика ($p < 0,01$) у вредностима лептина између опорављених испитаница с анорексијом нервозом и оних на почетку и у току лечења. Током нормализације телесне масе код болесница с анорексијом нервозом забележена је и статистички значајна повезаност ($p < 0,01$) између вредности лептина и инхибина *B*. Вредности *LH* код опорављених болесница с анорексијом нервозом нису се значајно разликовале у односу на вредности забележене код испитаница друге две групе.

Естрадиол се у нашем истраживању није показао као значајан предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом и поред чињенице да је он, као и инхибин *B*, производ секреторне активности јајника. Код болесница с анорексијом и малом телесном масом вредности естрадиола су биле $0,05 \text{ pg/ml}$, код делимично опорављених испитаница $0,06 \text{ pg/ml}$, а код опорављених болесница $0,12 \text{ pg/ml}$. Узрок ове појаве би могао бити у мањој сензитивности хормонског есеја за естрадиол, као и у чињеници да је, за разлику од инхибина, који

је директан производ секреторне активности ћелија гранулозе фоликула јајника, синтеза естрадиола резултат кооперације између ћелија гранулозе и теке фоликула јајника.

Из групе значајних предиктора опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом, у које се убрајају лептин, инхибин *B*, делта *LH* и *LH*, као најзначајнији се издвојио лептин. Раније студије [3, 12] су установиле да је за одржавање репродуктивне функције неопходан одређен ниво лептина. Пад вредности лептина испод одређеног критичног нивоа доводи до поремећаја репродукције. Резултати неких студија показују да код болесница с анорексијом нервозом код којих се телесна маса нормализовала, али није успостављен менструациони циклус, вредности лептина су ниже него код опорављених испитаница с регуларним менструационим циклусом [13].

Повезаност исхране и репродукције може се посматрати кроз феномен енергетске равнотеже. Иницирање и одржавање репродуктивне функције захтевају одређен утросак енергије. У стањима када су енергетски захтеви организма повећани, као код интензивне физичке активности, или када је енергетски унос недовољан, као код анорексије нервозе, репродукција се супримира како би се преостала расположива енергија искористила за одржавање виталних функција организма. Лептин има улогу у преносу информације о стању енергетских резерви организма централном нервном систему, представљајући на тај начин једну од кључних веза између исхране и репродукције.

Скорашње студије [14] су показале да је примена лептина током акутног гладовања код жена нормалне телесне масе имала значајан утицај на ноћни профил лучења гонадотропина и да би лептин могао имати кључну улогу у организацији пулзатилности *LH* током фоликулске фазе менструационог циклуса. Примена рекомбинантног лептина [15] код жена са хипоталамусном аменорејом допринела је побољшању репродуктивне функције после само неколико месеци, иако су многе испитанице имале вишегодишњу аменореју. У овој студији [15] је током лечења болесница рекомбинантним лептином дошло и до нормализације вредности инхибина *B*, што указује на повезаности између лептина и инхибина *B*. Овај резултат је потврђен и у нашем истраживању.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег истраживања показују да је лептин најзначајнији предиктор опоравка репродуктивне функције код болесница с анорексијом нервозом у току нормализације телесне масе. Снижене вредности лептина код ових болесница могле би бити одговорне за многе неуроендокрине ненормалности. Сматрамо да су неопходна додатна истраживања заснована на примени рекомбинантног лептина, како би се у потпуности разјаснила његова физиолошка и потенцијално терапијска улога код болесница с анорексијом нервозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Bergh C, Sodersten P. Anorexia nervosa: rediscovery of a disorder. *Lancet* 1998; 351(9113):1427-9.
- Klein DA, Walsh BT. Eating disorders: clinical features and pathophysiology. *Phys & Behav* 2004; 81(2) 359-74.
- Di Carlo C, Tommaselli GA, De Filippo E, et al. Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes. *Fertil Steril* 2002; 78(2):376-82.
- Arsić A, Nikolić-Đurović M. Biološke osnove anoreksije nervoze. *Engrami* 2003; 25:107-18.
- Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, et al. Eating disorders. *N Engl J Med* 1999; 340(14):1092-8.
- Welt C, Sidis Y, Keutmann H, et al. Activins, inhibins and follistatins: from endocrinology to signaling. A paradigm for the new millennium. *Exp Bio and Med* 2002; 227(9):724-52.
- Welt CK and Schneyer AL. Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1):330-6.
- Cock TA and Auwerx J. Leptin : cutting the fat off the bone. *Lancet* 2003; 362(9395):1572-4.
- Groome N, Illingworth P, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4):1401-5.
- Panarrubia J, Balasch J, Fabregues F, et al. Day 5 inhibin B serum concentrations as predictors of assisted reproductive technology outcome in cycles stimulated with gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment. *Hun reprod* 2000; 15(7):1499-504.
- Andrico S, Gambera A, Specchia C, et al. Leptin in functional hypothalamic amenorrhoea. *Hum Reprod* 2002; 17(8):2043-8.
- Holtkamp K, Mika C, Grzella I, et al. Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *J Neural Transm* 2003; 110:427-35.
- Đurović M, Pekić S, Petakov M, et al. Gonadotropin response to clomiphene and plasma leptin levels in weight recovered but amenorrhoeic patients with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(6):523-7.
- Schurgin S, Canava B, Koutkia P, et al. Endocrine and metabolic effects of physiologic r-metHuLeptin administration during acute caloric deprivation in normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11):5402-9.
- Welt C, Chan J, Bullen J, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhoea. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 987-97.

LEPTIN AND INHIBIN B AS PREDICTORS OF REPRODUCTIVE RECOVERY IN PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA DURING WEIGHT GAIN

Aleksandar ĆETKOVIĆ¹, Marina ĐUROVIĆ², Nataša MILIĆ³

¹Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

²Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Center of Serbia, Belgrade;

³Institute of Medical Statistics and Informatics, School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION Anorexia nervosa represents an eating disorder that is associated with substantial psychological, social and physiological abnormalities, involving 0.5-2% of female population.

OBJECTIVE The secretion patterns of inhibin B, as marker of gonadal activity, and leptin, as an indicator of energy balance and body composition, were analyzed in our cross-sectional study in order to assess the restoration of reproductive function in patients with anorexia nervosa (AN) during gaining of normal weight.

METHOD The study included 20 patients with low weight AN (BMI 14.3±0.3 kg/m²), 22 partially recovered AN (BMI 17.4±0.1 kg/m²), and 29 gained regular weight, out of whom 16 had no restoration of menstrual cycle (BMI 19.5±0.1 kg/m²), and 13 had at least six consecutive menstrual cycles (BMI 19.3±1.0 kg/m²). Nineteen eumenorrhoeic females with BMI 19.8±0.4 kg/m² were the controls.

RESULTS Significant correlation between leptin and inhibin B ($\zeta=0.446$; $p=0.000$), leptin and delta LH ($\zeta=0.611$; $p<0.001$), and inhibin B and delta LH ($\zeta=0.574$; $p<0.001$) was found in patients with anorexia nervosa during weight gain. Leptin ($p=0.0039$),

inhibin B ($p=0.0173$), LH ($p=0.0323$) and delta LH ($p=0.0087$) were important predictors of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during gaining of normal weight. Among aforementioned parameters, leptin ($p=0.0057$) appeared to be the most important.

CONCLUSION Leptin is the most important predictor of reproductive recovery in patients with anorexia nervosa during weight normalization. These findings suggest that decreased leptin levels may be responsible for several neuroendocrine abnormalities seen in anorexia nervosa. Thus, interventional studies involving administration of recombinant leptin are required to fully clarify the physiologic and potentially therapeutic role of leptin in anorexia nervosa.

Key words: anorexia nervosa; leptin; inhibin B; weight gain; reproduction

Aleksandar ĆETKOVIĆ
Milentija Popovića 33, 11070 Beograd
Tel.: 011 311 5382
E-mail: vlatka.c@yubc.net