



Rola jadłowstrętu psychicznego w rozwoju wtórnej osteoporozy z uwzględnieniem ryzyka złamań kości

The role of *anorexia nervosa* in secondary osteoporosis development with the risk for low energy fractures

Wanda Horst-Sikorska, Magdalena Ignaszak-Szczepaniak

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 45-47

Streszczenie

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost częstości występowania jadłowstrętu psychicznego (AN). Problem dotyczy zwłaszcza dziewcząt i młodych kobiet, ale coraz częściej dotyka także chłopców i młodych mężczyzn. *Anorexia nervosa* jest czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy wtórnej. Zaburzenia metaboliczne występujące u pacjentów z AN doprowadzają do pogorszenia jakości kości i w konsekwencji do zwiększenia ryzyka złamań. Ich następstwa są główną przyczyną śmiertelności chorych z AN. U podstaw zmian jakości kości wymienia się zaburzenia hormonalne (m.in. hipostrogenizm, wzrost stężenia greliny i peptydu Y, nieprawidłowe stężenia leptyny i endokannabinoidów) oraz wynikające z tego faktu zakłócenia mechanizmu regulacji resorpcji kostnej (układ RANK/RANKL/OPG). Ryzyko pozakręgowych osteoporotycznych złamań kości u kobiet z AN jest znacząco większe niż u ich zdrowych rówieśniczek. Poprawa wartości mineralnej gęstości kości następuje dopiero po uzyskaniu znaczącego wzrostu masy ciała. Przeciwdziałanie utracie masy ciała, nadzór nad prawidłowym odżywianiem są kluczem do osiągnięcia prawidłowej szczytowej masy kostnej, zmniejszenia ryzyka osteoporozy i złamań niskoenergetycznych kości. (Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny III): 1-3)

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, wtórna osteoporoza, ryzyko złamań

Abstract

Anorexia nervosa (AN) has in recent years become considerably more common. The disease primarily affects girls and young women, also boys and young men. AN is a risk factor for secondary osteoporosis. AN-related metabolic disturbances lead to diminished bone quality and increased risk of fractures. The consequences of low energy fractures are the main causes of death in women with AN. Hormonal disturbances (e.g. hypostrogenism, increased levels of ghrelin and Y peptide, changes in leptin and endocannabinoid levels), as well as the mechanisms involved in bone resorption (RANK/RANKL/OPG system), are considered to be of great importance for anorectic bone quality. The risk for osteoporotic, non-vertebral fractures in AN patients is significantly higher than in healthy women. Improvement of bone mineral density is possible after substantial body mass increase. Weight loss, in conjunction with a well-balanced, controlled diet, is the key to correct peak bone mass levels, and diminishes the risk for osteoporosis with its consequence of low energy bone fractures.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement III): 1-3)

Key words: anorexia nervosa, secondary osteoporosis, risk of fracture

Wstęp

Zaburzenia odżywiania pod postacią jadłowstrętu psychicznego (AN, *anorexia nervosa*) i/lub bulimii zalicza się do tych zaburzeń psychosomatycznych, których częstość w ostatnich latach znacząco wzrasta. Chorują w większości dziewczęta i młode kobiety, chociaż coraz częściej rozpoznawanie AN dotyczy także chłopców i młodych mężczyzn.

Anorexia nervosa polega na obsesyjnej kontroli własnej sylwetki wynikającej z subiektywnej oceny masy ciała ocenianej jako zbyt dużej. Pacjentki odmawiają przyjmowania pokarmów, ukrywają fakt, że nie tylko

ograniczają spożycie posiłków, ale często prowokują wymioty. Nadrzędnym problemem, którym się zajmują, są kwestie posiłków, kontroli masy ciała, skupianie uwagi na jedzeniu i żywności. Chorzy zrzucają wagę do coraz niższych wartości, narzucając sobie coraz większe ograniczenia dietetyczne.

Objawy podmiotowe chorych na anoreksję są bardzo różne i skąpe. Uważają one, że „szczupła” figura jest kluczem do powodzenia w życiu i pozytywnie odczuwają możliwości kontroli masy ciała. Nie potrafią krytycznie ocenić swojego wychudzenia i uznają swoje kształty za zbyt obfite. Cechą charakterystyczną u kobiet jest wtórny brak miesiączki. Chorzy skarżą się na zawroty



Prof. dr hab. med. Wanda Horst-Sikorska, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny,
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel.: +48 61 869 11 44, faks: +48 61 869 11 43, e-mail: kmr@ump.edu.pl

i bóle głowy. Często objawem są wzdęcia i zaparcia. Bardzo dobre wyniki w nauce, zaliczanie wielu dodatkowych kursów kształcących charakterystyczne dla tych pacjentek są manifestacją potrzeby osiągnięcia sukcesów.

W badaniu fizykalnym chorych na anoreksję zwraca uwagę całkowity zanik tkanki tłuszczowej, graniczący z wyniszczeniem, bradykardia, niskie wartości ciśnienia tętniczego. Skóra jest chłodna, blado-szara, często pokryta meszkiem włosowym z przerzedzeniem włosów na głowie. Dłonie są zimne i spoczone. W zaawansowanych postaciach dochodzi do lipoproteinowych obrzęków dłoni i stóp. Charakterystycznie widoczne jest zachowanie tkanki gruczołów piersiowych, przy zaniku tkanki tłuszczowej w innych regionach ciała. Jednocześnie występują cechy odwodnienia. Zaburzenia metaboliczne obecne u pacjentów chorych na AN doprowadzają do pogorszenia jakości kości (osteoporozy), a w konsekwencji do zwiększenia ryzyka niskoenergetycznych złamań kości.

Obserwacje wykazały, że 40% anorektyczek miała okresy nadmiernego przejadania się, żarłoczości. W sytuacji, gdy u osoby niechorującej na anoreksję takie zachowania występują częściej niż 2 razy w tygodniu i trwają dłużej niż 3 miesiące, należy rozpoznać żarłoczość psychiczną — jednostkę chorobową nazwaną bulimią. Charakteryzuje ją napadowe objadanie się, po którym obserwuje się zachowania kompensacyjne, takie jak: wywoływanie wymiotów, głodówka, stosowanie leków moczopędnych, środków przeczyszczających, wykonywanie lewatyw oraz nadmierne ćwiczenia fizyczne.

Jadłowstręt psychiczny jest niebezpieczną chorobą, która nadal, pomimo leczenia, wiąże się z dużym ryzykiem zgonu. Dane z piśmiennictwa wskazują, że jedną z głównych przyczyn powikłań i śmierci pacjentek z anoreksją są następstwa osteoporotycznych złamań kości. Z tego powodu osteoporozę należy traktować jako jedno z poważniejszych zagrożeń anoreksji [1].

Etiopatogeneza choroby nie jest jasna. Rolę w zaburzeniach łaknienia mogą odgrywać nieprawidłowości syntezy leptyny i endokannabinoidów, jak również greliny, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) oraz melatoniny [2–4]. Stwierdzone zaburzenia wydzielania hormonów i cytokin mogą mieć jednak znaczenie wtórne i należy je traktować raczej jako następstwo choroby, a nie jej bezpośrednią przyczynę. Teza ta znajduje potwierdzenie w fakcie, że w wyniku suplementacji hormonalnej można wprowadzić wywołać miesiączkę, ale nie znaczy to, że cofają się metaboliczne następstwa anoreksji dotyczące na przykład mineralnej gęstości kości (BMD, *bone mineral density*). Wartości BMD poprawiają się dopiero wtedy, gdy uda się zwiększyć masę ciała i lepiej odżywić chore.

Rozpoznanie anoreksji następuje na podstawie wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) i stwierdzenia u pacjenta kompulsywnego myślenia

o wadze. Charakterystyczną cechą choroby u kobiet jest wtórny brak miesiączki.

U 20–50% chorych na anoreksję rozpoznaje się wtórną osteoporozę związaną ze zwiększonym ryzykiem złamań kości, szczególnie w lokalizacji pozakręgowej [5]. U podstaw zmian jakości kości towarzyszących anoreksji leżą zaburzenia hormonalne, głównie hipostrogenizm, hipoandrogenizm i hiperkortyzolemia [1, 6]. U chorych na AN stwierdza się ponadto zmniejszone stężenie IGF-1, podwyższone stężenie hormonu wzrostu, greliny i peptydu Y. W następstwie wspomnianych zaburzeń hormonalnych młode dziewczęta nie osiągną prawidłowej szczytowej masy kostnej. Uważa się, że w etiopatogenezie osteoporozy występującej u chorych na AN istotne znaczenie ma zakłócenie mechanizmu regulacji aktywności resorpcji kostnej. Zmniejszenie stężenia 17 beta-estradolu w surowicy chorych powoduje redukcję syntezy osteoprotegeryny (OPG, *osteoprotegerin*) — białka, które hamuje połączenie RANK/RANKL [jądrowy czynnik $\kappa\beta$ (NK-kB, *nuclear factor kappa-B*)]. Połączenie to odgrywa istotną rolę w aktywacji osteoklastów. Połączenie receptora RANK z NK-kB indukuje różnicowanie komórek linii makrofagów i monocytów w preosteoklasty. Zakłócony wzajemny układ RANK/RANKL/OPG przesuwają kierunek przemian kostnych w stronę nadmiernej aktywacji osteoklastów. W rezultacie dochodzi do nadmiernej resorpcji i zmniejszenia masy mineralnej kości [7].

W etiopatogenezie anoreksji roli leptyny do końca nie wyjaśniono. Uważa się, że jej stężenie pełni pewną funkcję w regulacji cyklicznego wydzielania estrogenów. Występujące zakłócenia jej wydzielania mogą być dodatkowym czynnikiem uszkadzającym podwzgórzową regulację cyklu miesiączkowego. Wśród chorych na anoreksję obserwuje się zakłócenie wydzielania melatoniny, zwłaszcza w jej fazie nocnej, co może dodatkowo uszkadzać mechanizm wzajemnej równowagi układu RANK/RANKL/OPG [6, 7].

W mechanizmach utraty masy kostnej u chorych na AN dużą rolę odgrywa także brak dostarczania wielu witamin i związków mineralnych normalnie zawartych w pożywieniu. Obserwowane niedobory pokarmowe, witamin (w tym witaminy D₃), wapnia i innych związków mineralnych dodatkowo zakłócają metabolizm kostny. Przystawanie wapnia z pokarmów jest bardziej efektywne niż z preparatów farmakologicznych. Wapń pochodzący z diety lepiej jest wbudowywany do kości. Przyjmowanie suplementów diety z pewnością nie daje porównywalnych efektów [8].

Potwierdzeniem występujących zaburzeń metabolizmu kostnego u chorych na anoreksję są nieprawidłowe stężenia biochemicznych markerów metabolizmu kostnego: wzrost stężenia markerów resorpcji [C-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu

I (CTX, *collagen type I crosslinked C-telopeptide*) przy braku równoczesnego wzrostu stężenia znaczników kościotworzenia [N-końcowy propeptyd prokolagenu typu 1 (P1NP, *N-terminal propeptide of type I collagen*)] [9]. Interesujące spostrzeżenia dotyczą wykrycia różnic w przebiegu zakłóceń metabolizmu kości wśród młodych dziewczynek w porównaniu z już bardziej dojrzałymi kobietami. U tych pierwszych zmniejsza się całkowite tempo cykli przemian kostnych w przeciwieństwie do młodych kobiet, u których wykazuje się zwiększenie intensywności resorpcji kości przy jednoczesnym braku kompensacyjnego wzrostu dynamiki procesów kościotworzenia [10].

U dziewcząt, u których rozpoznano anoreksję przed 15. rokiem życia, całkowita wartość mineralnej gęstości kości (BMD *total*) może jeszcze pozostawać w przedziale wartości uważanych za normę. Jednak wartości BMD mierzone w trzonach kręgowych i bliższym końcu kości udowej już w tym okresie są niższe w porównaniu z wartościami u zdrowych rówieśniczek [11]. U chłopców także obserwuje się w wielu miejscach szkieletu obniżenie wartości mineralnej gęstości kości, z wyraźnym zmniejszeniem tempa przemian kostnych (znajduje to potwierdzenie w badaniu stężeń biochemicznych markerów metabolizmu kostnego), występującym w wieku, w którym normalnie dochodzi do największego przyrostu masy kostnej [10].

Im młodszy są chorzy na anoreksję, tym osiągają niższą tak zwaną szczytową masę kostną. Osiągnięcie jej optymalnych wartości ma zasadnicze znaczenie dla łagodzenia występującego z wiekiem, a zwłaszcza po menopauzie, zmniejszenia wartości BMD.

Towarzyszące anoreksji zaburzenia metaboliczne skutkują pogorszeniem jakości kości, obniżeniem jej wartości mineralnej, zwłaszcza w obrębie kości korowej, wraz ze zmniejszeniem jej wytrzymałości. W badaniu wykazano wyraźny wzrost ryzyka złamańiskoenergetycznych kości [12]. Metaanaliza przeprowadzona przez Rigottii u kobiet z AN potwierdziła zależność pomiędzy zmniejszeniem wartości BMD a wzrostem ryzyka złamań. Częstość pozakręgowych osteoporotycznych złamań kości u kobiet z AN jest istotnie statystycznie większa niż u ich prawidłowo odżywiających się rówieśniczek. W innych zaburzeniach odżywiania, takich jak żarłoczność psychiczna, spadek wartości BMD i analogicznie wzrost ryzyka złamania nie są tak wyraźne i nie osiągają istotności statystycznej [5].

Nieprawidłowy przebieg przemian kostnych, który towarzyszy AN, w przeciwieństwie do zaburzeń metabolizmu kostnego stwierdzanych przy braku miesiączki pochodzenia podwzgórzowego, nie odpowiada na standardowe postępowanie terapeutyczne. W przypadkach zaburzenia miesiączkowania pochodzenia podwzgórzowego substytucyjna standardowa terapia estrogenowo-progesteronowa poprawia masę kości,

podczas gdy u dziewcząt z AN tego efektu nie udaje się uzyskać. Poprawy wartości BMD można oczekiwać dopiero po uzyskaniu znaczącego wzrostu BMI [11, 13].

Podobnie badania przeprowadzone w celu oceny skuteczności leczenia wtórnej osteoporozy u chorych na anoreksję nie dają wyników porównywalnych do efektów terapii innych postaci osteoporozy. Dane z prób klinicznych dotyczących leczenia chorych z AN alendronianem przyniosły bardzo niejednoznaczne rezultaty, od prac potwierdzających korzystny efekt terapii do braku stwierdzenia jakiegokolwiek poprawy [14].

Jak wspomniano, AN jest zaburzeniem, które obecnie rozpoznaje się także u chłopców i młodych mężczyzn. Oprócz oczywistej różnicy, jaką jest brak objawu wtórnego zaniku miesiączki, pozostałe symptomy są dość podobne. Zmiany w układzie kostnym polegają na zmniejszeniu wartości BMD w wielu miejscach szkieletu. Obserwuje się obniżenie tempa przemian kostnych oraz zmniejszenie wartości osiągniętej szczytowej masy kostnej [3]. Badania efektywności leczenia, podobnie jak w przypadku kobiet, wskazują, że kluczowe dla rokowania jest jak najwcześniejsze rozpoznanie, nakłonienie do prawidłowego odżywiania oraz skutecznego przeciwdziałania utracie masy ciała [15].

Piśmiennictwo

- Ohwada R, Hotta M, Sato K i wsp. The relationship between serum levels of estradiol and osteoprotegerin in patients with anorexia nervosa. *Endocr J* 2007; 54: 953–959.
- Giustoma A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29: 535–559.
- Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 91–99.
- Hotta M, Fakuda I, Sato K i wsp. The relationship between turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF — binding protein levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 200–206.
- Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ i wsp. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 6, 265: 1133–1138.
- Meczekalski B, Podfigurna A, Genazzani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26.
- Ostrowska Z, Ziara K, Kos-Kudła B i wsp. Melatonin, the RANKL/RANK/OPG system, and bone metabolism in girls with anorexia nervosa. *Endokrynol Pol* 2010; 61: 117–123.
- Gowin E, Ignaszak-Szczepaniak M, Horst-Sikorska W. Niedozżywione grubasy. *Farmacja Współczesna* 2010; 3: 15–19.
- Calero JA, Muñoz MT, Argente J i wsp. A variation in Bone Alkaline Phosphatase levels that correlates positively with bone loss and normal levels of aminoterminal propeptide of collagen I in girls with anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 1999; 285: 121–129.
- Misra M, Katzman DK, Cord J i wsp. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3029–3036.
- Hergenroeder AC. Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *J Pediatr* 1995; 126: 683–689.
- Trombett A, Richedrt L, Rizzoli R. Anorexia nervosa and its consequences on bone: a therapeutic challenge. *Rev Med. Suisse* 2007; 3: 1502–1505.
- Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J i wsp. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 135–143.
- Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS i wsp. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3179–3185.
- Mehler PS, MacKenzie TD. Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 2009; 42: 195–201.