



Jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*)

Anorexia nervosa

Paweł Nogał, Andrzej Lewiński

Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Streszczenie

Jadłowstręt psychiczny (AN, *anorexia nervosa*) jest zespołem chorobowym polegającym na świadomym ograniczaniu przyjmowania pokarmów, co powoduje liczne zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Znajomość tych zaburzeń jest ważna ze względu na wzrastające wskaźniki zapadalności i śmiertelność z powodu tej choroby. Leczenie AN jest trudne i wymaga współpracy kilku specjalistów, w tym endokrynologa. Autorzy przedstawili charakterystykę obrazu klinicznego, poglądy na etiopatogenezę i typowe zaburzenia stwierdzane u tych chorych. Ponadto w artykule omówiono metody leczenia AN. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (2): 148–155)

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, etiopatogeneza, zaburzenia hormonalne, osteoporoza, zmiany troficzne w OUN, terapia

Abstract

Anorexia nervosa is an eating disorder characterized by conscious restriction of food intake, which causes numerous metabolic and hormonal disorders. Knowledge of these changes is important due to growing morbidity and mortality of anorexia. Treatment is difficult and requires cooperation of a group of specialists, including an endocrinologist. The authors presented a clinical picture, view of etiopathogenesis and typical disorders found in patients with this illness. Furthermore, treatment methods were also discussed.

(*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (2): 148–155)

Key words: anorexia nervosa, etiopathogenesis, hormonal disorders, osteoporosis, trophic changes in the central nervous system, therapy

Jadłowstręt psychiczny (AN, *anorexia nervosa*) jest zespołem chorobowym, polegającym na świadomym ograniczaniu przyjmowania pokarmów w celu osiągnięcia szczupłej sylwetki przez sukcesywnie zwiększający się ubytek masy ciała.

Przez ostatnie 30 lat kryteria rozpoznania AN ulegały zmianie. Do 1972 roku stosowano kryteria Feighnera i wsp. [1]. Jadłowstręt psychiczny rozpoznawano, gdy:

- choroba rozpoczynała się przed 25. rokiem życia;
- masa ciała zmniejszała się o przynajmniej 25% masy wyjściowej sprzed zachorowania;
- osoba dotknięta wykazywała stałe, nienaturalne zachowania dotyczące odżywiania oraz nietypowe zainteresowanie masą ciała (negowanie choroby, zadowolenie z chudnięcia, nienaturalny wizerunek szczupłości, nadmierne gromadzenie i/lub pozbywanie się pokarmów);
- wykluczono inne choroby mogące powodować utratę masy ciała;
- nie występowały pierwotne zaburzenia psychiczne;

— obecne były przynajmniej dwa z wymienionych objawów: brak miesiączki, owłosienie płodowe (*lanugo*), bradykardia, okresy przesadnej aktywności fizycznej, prowokowanie wymiotów, zaparcia.

Podobne kryteria podało Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne w 1982 roku w Klasyfikacji Chorób Psychiczych (DSM-III) [2]. W 1987 kryteria te zrewidowano (DSM-III-R), głównie obniżając próg utraty masy ciała do 15% [3].

Obecnie w rozpoznaniu AN stosuje się kryteria ustalone przez Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne i zamieszczone w czwartej już wersji Klasyfikacji Chorób Psychiczych (DSM-IV) z 1994 roku [4]. Według tej klasyfikacji podstawą rozpoznania AN są następujące objawy:

1. Odmowa utrzymania masy ciała minimalnej dla wieku i wzrostu lub jakiegokolwiek większej masy ciała (tj. utrata masy ciała < 85% masy należnej lub nieprzybieranie na wadze w okresie wzrostu organizmu, prowadzące do utrzymywania masy ciała < 85% masy należnej).



Prof. dr med. Andrzej Lewiński, Klinika Endokrynologii i Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, tel.: (042) 271 17 15, faks: (042) 271 13 43, e-mail: alewin@csk.umed.lodz.pl, endo-iczmp@lodz.home.pl

2. Silny lęk przed przyrostem masy ciała lub otyłością, mimo niedoboru masy ciała.
3. Zaburzenia w postrzeganiu własnego ciała, jego kształtu lub rozmiaru; przesadny wpływ masy lub kształtu ciała na samoocenę; negowanie lub bagatelizowanie znaczenia swojej małej masy ciała.
4. Brak miesiączek. U kobiet miesiączkujących brak co najmniej trzech kolejnych cykli miesięczkowych (również wtedy, jeśli miesiączki występują jedynie po podaniu leków hormonalnych).

Według DSM-IV istnieją dwa podtypy AN:

1. Typ restrykcyjny — bez regularnych napadów żarłoczności i zachowań oczyszczających (wymioty, nadużywanie środków przeczyszczających i/lub moczopędnych).
2. Typ bulimiczno-oczyszczający — z regularnymi napadami żarłoczności i zachowaniami oczyszczającymi.

Częstość występowania tej choroby w populacji dziewcząt w okresie dojrzewania i młodych kobiet ocenia się na 0,22–0,85% [5]. Stwierdza się obecnie 5–10 przypadków nowych zachorowań na 100 000 osób między 15.–19. rokiem życia rocznie [6]. Obserwuje się zdecydowany wzrost liczby zachorowań na AN. Ocenia się, że w całej Europie Zachodniej zaszedł przynajmniej 5-krotny wzrost zachorowań na tę chorobę w ciągu ostatnich 40 lat [7].

Jadłowstręt psychiczny występuje istotnie częściej u dziewcząt. Chłopcy stanowią tylko około 5–10% pacjentów z tym rozpoznaniem. Głównie chorują dziewczęta w okresie dojrzewania, przy czym szczyty zachorowań przypadają na wiek 13 lat i 18 lat [8].

Dotychczas nie przeprowadzono badań populacyjnych nad rozpowszechnieniem AN w Polsce. Jednak obserwowany wzrost zachorowań w Polsce [9], przejmowanie zachodnich standardów i mody na odchudzanie się stanowią przesłankę do twierdzenia, że liczba zachorowań na AN w Polsce może się zbliżyć do liczby chorych na anoreksję w państwach zachodnich [10].

Podstawowy obraz AN zawarto w kryteriach diagnostycznych DSM-IV. Za osiowy objaw należy uznać lęk przed otyłością. Chęć bycia szczupłym stanowi dla chorego ideę nadwartościową, której potrafi podporządkować całą swą aktywność. Własne obserwacje wskazują jednak, że dominującą cechą anorektyczek jest nie tyle bycie szczupłym, co nieustająca chęć bycia jeszcze chudszy; w chwili uzyskania pierwotnie zamierzonej masy ciała, chora natychmiast przystępuje do realizacji uzyskania masy ciała jeszcze mniejszej. Sam proces utraty wagi stanowi podstawowy motor działania tych osób; to proces, dzięki któremu uzyskują samozadowolenie i poprawę samooceny.

Choroba zaczyna się najczęściej od wprowadzenia przez pacjentkę świadomych ograniczeń dietetycznych,

polegających głównie na eliminowaniu spożycia słodczy, tłuszczów i pokarmów ciężkostrawnych [11]. Wraz z ograniczeniami ilościowymi i odmową spożywania niektórych potraw, chore często stosują wymyślne praktyki głodowania; ukrywają pożywienie, dyskretnie je wyrzucają, unikają wspólnych posiłków [12]. Niektóre chore, odmawiając jedzenia, chętnie przygotowują posiłki dla innych członków rodziny; twierdzą, że nie jedzą, bo straciły apetyt, przy próbach nakłonienia do jedzenia demonstrują bóle brzucha, wymioty, złe samopoczucie [13]. Mogą ograniczyć dzienne spożycie nawet do 300–900 kalorii [14]. Efekt chudnięcia bywa osiągnięty również przez podejmowanie wszelkich możliwych wysiłków fizycznych i intensywnych ćwiczeń, często w nocy, kiedy chorych nikt nie kontroluje [15]. Takie osoby stosunkowo długo zachowują dobrą sprawność psychiczną oraz wykazują ogromną aktywność fizyczną, pomimo narastającego wyniszczenia. To powoduje, że rodzina stosunkowo późno dostrzega chorobę — czasami nawet po kilku miesiącach.

Większość objawów chorobowych w AN rozpatruje się jako skutki głodzenia, ubytku masy ciała i adaptacji organizmu do niedoboru kalorycznego [16]. W obrazie chorobowym dominuje wychudzenie; wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) jest znacznie poniżej normy. Skóra chorych jest szorstka, sucha, pokryta charakterystycznym meszkiem (*lanugo*). Włosy, między innymi na skutek niedoboru cynku, stają się łamliwe i wypadają. Ciepłota ciała bywa obniżona, występuje nietolerancja zimna. U większości chorych pojawiają się: bradykardia (65–90%), nasilająca się w godzinach nocnych, spadki ortostatyczne ciśnienia krwi oraz zmiany w elektrokardiogramie w postaci bradykardii zatokowej, obniżonego woltażu załamka P i zespołu ORS. Wystąpienie tachykardii i zaburzeń rytmu serca może się wiązać z ryzykiem dalszych zaburzeń ze strony układu krążenia [17]. Chore skarżą się ponadto na wzdęcia, zaparcia, uczucie pełnego żołądka, nawet po zjedzeniu niewielkiej ilości pożywienia. Zgłaszają również zmęczenie, drażliwość, obniżenie nastroju, trudności w koncentracji oraz w cięższych przypadkach — depresję.

Od wielu lat trwają badania nad etiologią i patogenезą AN. Nadal nie wiadomo, dlaczego spośród bardzo wielu odchudzających się osób, tylko niektóre z nich chorują na AN. Powszechnie zrezygnowano z prób poszukiwania jednego czynnika przyczynowego. W rozważaniach nad etiologią AN bierze się pod uwagę zarówno czynniki biologiczne, psychologiczne, rodzinne, jak i społeczne.

Niektórzy zwolennicy organicznej przyczyny AN głoszą tezę o uszkodzeniach centralnego układu nerwowego, które wystąpiły w ostatnim okresie życia płodowego lub w okresie okołoporodowym [18]. Jednak

większość badaczy uważa, że rola czynników organicznych jest niewielka. Zdecydowanie większe znaczenie przypisuje się czynnikom psychospołecznym, szczególnie specyficznym cechom osobowości pacjentów chorych na AN.

Cechą wspólną i pierwszoplanową są u tych osób przesadnie wygórowane ambicje i perfekcjonizm, przy jednoczesnym poczuciu braku skutecznego działania. Za najistotniejszy aspekt osobowościowego funkcjonowania chorych na AN uważa się paraliżujące poczucie braku efektywności, które przenika całą aktywność i myślenie chorych. Przejawia się ono w postrzeganiu siebie jako działającego tylko w odpowiedzi na sytuację lub zgodnie z wymogami innych osób. Deficyt w zakresie inicjatywy i autonomii pacjenci ukrywają za fasadą negatywizmu, co znacznie utrudnia jego dostrzeżenie [19]. W kontaktach interpersonalnych chore na AN odbiera się jako skłonne do uległości, niesprawiające trudności wychowawczych [20]. Świat widzą w ekstremalnych odcieniach. Przesadnie kontrolują swoje emocje. Mają niskie poczucie własnej wartości i zaniżoną samoocenę.

Wielu autorów skupia się na znaczeniu środowiska rodzinnego w etiopatogenezie AN. Nie rozstrzygnięto, czy istniejące specyficzne relacje rodzinne u chorych na AN stanowią przyczynę czy też skutek choroby.

Podkreśla się rolę dominującej, nadopiekuńczej matki, natomiast ojciec opisywany jest jako pasywny, słaby, stojący na uboczu [21]. Do częstszych przyczyn, mogących wywołać objawy AN, zalicza się również nieprawidłowe interakcje między rodzicami a dziećmi, wynikające z zaburzonej komunikacji wewnątrzrodzinnej [22, 23]. Również nieuwzględnianie przez rodziców dążeń dziecka do niezależności, potwierdzania swojej tożsamości i uzyskania samodzielności może wywierać wpływ na powstanie jadłowstrętu psychicznego [11]. Należy podkreślić, że nie wszyscy zgadzają się z tymi teoriami [24, 25].

Ukazały się również prace dotyczące zaburzeń metabolicznych mogących wpływać na predyspozycję do zachorowania na AN. Wykazano, że już po 30 godzinach głodzenia spada stężenie glukozy w surowicy, a wzrasta stężenie kortyzolu, zjawisko to jest bardziej nasilone u kobiet niż u mężczyzn oraz u dzieci bardziej niż u dorosłych; obserwacja ta wskazuje, że młode kobiety stanowią bardziej predysponowaną grupę do głodowej hipoglikemii niż kobiety starsze lub mężczyźni [26]. Hipoglikemia należy do typowych objawów AN; udowodniono upośledzony metabolizm glukozy w mózgu u chorych na AN [27]. Zastanawiające jest, czy krótkotrwała hipoglikemia może, a jeśli tak, to w jakim stopniu, być czynnikiem wywołującym kaskadę zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, jakie spotyka się w przypadkach AN.

Ostatnie lata cechował zdecydowany rozwój genetyki i biologii molekularnej. Ma to również odzwierciedlenie w badaniach nad rolą czynnika genetycznego w etiologii AN. Obserwacje w latach 80. nad bliźniętami dowiodły znacznie częstszego jednoczesnego występowania AN wśród bliźniąt monozygotycznych niż dwuzygotycznych [28]. Obecnie przyjmuje się, że u bliźniąt jednojajowych AN występuje równocześnie w około 44–57% przypadków, a u bliźniąt dwujajowych zgodność zachorowania wynosi około 3–12,5% [29].

Badania nad współwystępowaniem AN i depresji zaowocowały licznymi doniesieniami [30–33]. Współzachorowalność na depresję u osób chorych na AN szacuje się na 25–88% [33]. Mimo częstszego występowania depresji wśród członków rodzin osób z zaburzeniami odżywiania w porównaniu ze zdrowymi osobami, nie obserwuje się zależności odwrotnej — częstszego pojawiania się zaburzeń odżywiania w rodzinach osób cierpiących na depresję [34]. Nie potwierdzono wstępnych przypuszczeń, że częściej występują psychozy wśród krewnych chorych na AN [35], stwierdzono natomiast zwiększoną zapadalność na bulimię w tych rodzinach [36]. Wykazano statystycznie znamienne częstsze występowanie zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych u osób chorujących na AN w porównaniu z pacjentami z bulimią i z grupą kontrolną osób zdrowych. Stwierdzono również częstsze występowanie tych zaburzeń osobowości wśród krewnych osób chorych na AN, co może świadczyć o wspólnym rodzinnym podłożu obu tych zaburzeń [37].

Badania rodzin i bliźniąt umożliwiają ilościowe oszacowanie dziedziczenia zaburzeń odżywiania. Obecnie zakłada się, że 50–80% zmienności w podatności na zachorowanie na AN zależy od czynników genetycznych [29], co jest sprzeczne z tradycyjnymi teoriami psychologicznymi, które zakładają przyczynową rolę niegenetycznych czynników rodzinnych w etiologii AN [38].

Podjęto próbę odnalezienia genów przyczyniających się do zwiększenia ryzyka zachorowania na AN. Poszukiwano mutacji genu receptorów estrogenów α lub β , dopaminy, serotoniny, leptyny, neuropeptydu Y i melanokortyny. Dotychczasowe badania nie przyniosły jednak jednoznacznych rezultatów [39–42]. Duże nadzieje wiąże się z mutacją genów kodujących białka rozprzęgające (UCP, *uncoupling proteins*). Geny kodujące UCP-2 i UCP-3 zmapowano na chromosomie 11q13, którego zmiany wykazano w otyłości i hiperinsulinemii. Wykazano, że jeden z dwóch wysoce polimorficznych markerów, znajdujący się w odległości 3-cM od miejsca kodującego białka UCP-2/3, występował znacznie częściej w populacji chorych z AN niż w grupie kontrolnej [43].

Nie ma badań laboratoryjnych potwierdzających jadłowstręt psychiczny, ponieważ AN stanowi rozpo-

znanie kliniczne. Wyniki wielu badań krwi zależą od nawodnienia chorego.

Za najważniejsze uważa się zaburzenia wodno-elektrolitowe, szczególnie hipokaliemię. Tłumaczy się ją hiperaldosteronizmem wtórnym jako następstwem przewlekłej hipowolemii; niedobór potasu nasila dynamię zależną od zaników mięśniowych wywołanych niedożywieniem [44]. Odwodnienie z kolei ma zasadniczy wpływ na nieprawidłowe funkcjonowanie całego organizmu chorego na AN.

Hipoglikemia zdarza się w AN rzadko, ale jeśli występuje, może doprowadzić do bardzo poważnych powikłań. U chorych na AN powszechne są stężenia glukozy w zakresie zbliżonym do wartości 70 mg/dl; wymienione odchylenie biochemiczne u pacjentów chorych na AN przebiega jednak bezobjawowo. Przyjmuje się, że umiarkowanie obniżone stężenie glukozy w AN prawdopodobnie aktywuje neurotransmitery w podwzgórz, które stymulują do wydzielania kortykotropinę (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) i hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) [45].

Zaburzenia w przemianie tłuszczowej manifestują się hipertriglicerydemią i hipercholesterolemią. Stężenie całkowitego cholesterolu przy głodzeniu u chorych na AN jest znacznie podwyższone, nawet do 300 mg/dl [46–48]. Fakt ten tłumaczy się z jednej strony nieprawidłowym odżywianiem, z drugiej — obniżeniem aktywności tyreometabolicznej, szczególnie wolnej trijodotyroniny (fT_3 , *free triiodothyronine*). Uważa się również, że wysokie stężenie cholesterolu, triglicerydów i apolipoprotein B z długotrwałe utrzymującą się małą masą ciała stanowią czynniki ryzyka choroby wieńcowej [49]. Opisywano także podwyższone stężenia mocznika i obniżone stężenia kreatyniny u dziewcząt chorych na AN [50, 51]. Ponadto istnieje możliwość występowania proteinurii, leukocyturii i hematurii.

Udowodniono niedostateczne spożycie wapnia w diecie u chorych na AN [52, 53]. Dodatkowym czynnikiem upośledzającym przemianę wapniowo-fosforanową u chorych z zaburzeniami jedzenia jest obniżone wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym i jego zwiększone wydalanie z moczem [54, 55]. Mimo to, nie zaobserwowano u dziewcząt chorych na AN ani hipokalcemii, ani związanego z nią wzrostu stężenia parathormonu (PTH, *parathormone*) [53, 56, 57]. Niektórzy potwierdzają jednak możliwość wystąpienia obniżonego stężenia wapnia całkowitego w surowicy krwi u poszczególnych osób [48, 58–60].

Bardzo rzadko obserwuje się obniżone stężenie fosforanów w surowicy krwi, które występuje późno i źle rokuje, ponieważ wiąże się z nagłą dekompenzacją — miolizą mięśni poprzecznie prążkowanych, nieprawidłową funkcją erytrocytów, wtórną do deficytu adenozyntrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*)

i 2,3-bisfosfoglicerynianu (2,3-DPG, *2,3-diphosphoglycerate*). Prowadzi to do zastoinowej niewydolności krążenia i śmierci [61].

Leukopenia jest charakterystyczna dla głodzenia się. Przy znacznym niedożywieniu, typowym w anoreksji, występuje także niedokrwistość, a badanie czynności wątroby może wykazać niewielkie (1,5–2 razy) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Metabolizm bilirubiny jest prawidłowy. Bardzo rzadko obserwuje się hipoproteinemię.

Ponieważ wyniki badań laboratoryjnych są u wielu chorych prawidłowe, nie stanowią one o rozpoznaniu AN. W przypadku, gdy u indywidualnego pacjenta występują jednak pewne nieprawidłowości w badaniach krwi, daje się zauważyć ich normalizację wraz z nawodnieniem i przyrostem masy ciała.

Brak miesiączki stanowił jedno z kryteriów diagnostycznych AN, a jej ponowne wystąpienie — jeden z czynników świadczących o powrocie do zdrowia. Nie poznano do końca mechanizmu zaburzeń miesiączkowania u dziewcząt chorych na AN i pozostaje on w sferze zainteresowań endokrynologów. Stwierdzono, że u chorych na AN odpowiedź gonadotropin na gonadoliberynę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) jest zaburzona i przypomina ona okres przedpokwitaniowy [62]. Ponadto, głodzenie upośledza uwalnianie GnRH [63, 64]. Zaobserwowano, że już krótkookresowe głodzenie (56 godzin) powoduje spadek stężenia lutropiny (LH, *lutinizing hormone*) i amplitudy pulsów o 30%, bez zmiany częstotliwości pulsów LH. Stężenia folitropiny (FSH, *follicle-stimulating hormone*) spadają tylko o 13%, bez zmiany amplitudy [65]. Zarówno podstawowe, jak i stymulowane stężenia LH i FSH wzrastają wraz z odzyskaniem masy ciała. Efektem hipogonadyzmu hipogonadotropowego pochodzenia podwzgórzowego jest niskie stężenie estrogenów u dziewcząt chorych na AN, co stanowi jeden z głównych powodów występowania u tych osób osteopenii lub osteoporozy [66]. Hipoestrogenizm, jakkolwiek jest zjawiskiem wtórnym do niewydolności podwzgórzowo-przysadkowej, to z pewnością pogłębia zaburzenia czynności tego układu, zanika bowiem mechanizm pozytywnego sprzężenia zwrotnego, a także zmniejsza się wrażliwość receptorów niektórych neuroregulatorów układu podwzgórzowo-przysadkowego. Podkreśla się między innymi znaczącą rolę estrogenów w uwrażliwianiu receptora opioidowego [67].

Zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy u chorych na AN są bardzo zbliżone do obserwowanych u 30–50% pacjentów z depresją [68]. Anorektycy mają wysokie stężenia kortyzolu w surowicy i w moczu [69]. Hiperkortyzolemię powoduje nadmierne pobudzenie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza. Potwierdzono to zwiększoną częstością epizodów

wydzielniczych kortyzolu w ciągu dnia, jak również wysokim stężeniem kortykoliberyny (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) w płynie mózgowo-rdzeniowym [69, 70]. Podwyższone stężenie CRH normalizuje się dopiero po odzyskaniu prawidłowej masy ciała [42]. Stężenie kortyzolu we krwi jest podwyższone w znacznej większości przypadków, zwłaszcza w godzinach wieczornych i nocnych. Zmiany te zależą od obniżenia klirensu metabolicznego i wydłużania czasu biotransformacji kortyzolu. Natomiast rytm dobowy kortyzolemii może być prawidłowy lub zaburzony [44, 60]. Wysokie stężenia kortyzolu mogą hamować podwzgórzowe uwalnianie GnRH podczas niedożywienia. Stężenie ACTH w surowicy jest zwykle prawidłowe, natomiast w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na AN obniżone. Osoby te nie wykazują objawów cushingoidalnych, mimo że mają nadmiar glikokortykosteroidów. Wiąże się to z brakiem wystarczającej ilości substratów dla lipogenezy, odkładania tłuszczów i glukoneogenezy. Należy pamiętać, że długotrwała hiperkortyzolemia to czynnik znacząco wpływający na zmniejszenie gęstości mineralnej kości.

Już krótkookresowe głodzenie u zdrowych osobników przyczynia się do nieznacznej zahamowania osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. U chorych na AN najważniejsze zmiany występują w konwersji tyroksyny (T_4 , *thyroxine*) do 3,5,3'-trijodotyroniny (T_3 , *triiodothyronine*), a to na skutek spadku aktywności 5' dejdodonyzy z równoczesnym podwyższeniem stężenia 3,3',5'-trijodotyroniny (rT_3). Obserwuje się znaczącą ujemną korelację między stężeniem T_3 a utratą masy ciała [71, 72]. Stężenia tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) i fT_4 (*free thyroxine*) są najczęściej prawidłowe. Normalizacja czynności tyreometabolicznej chorych na AN następuje, podobnie jak innych osi, wraz z przyrostem masy ciała.

U pacjentów chorych na AN obserwuje się wysokie stężenia GH w surowicy krwi. Stwierdza się również zmienione wydzielanie GH na testy prowokacyjne. Jest to spowodowane obniżeniem podwzgórzowego uwalniania somatostatyny (SST, *somastatin*) [73]. Natomiast stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) jest obniżone i nie wykazuje korelacji z wydzielaniem GH.

Nie ma jednoznacznej opinii na temat wydzielania prolaktyny (PRL, *prolactin*) u chorych na AN. Wydaje się jednak, że stężenie tego hormonu, szczególnie jego profil dobowy, jest prawidłowe lub obniżone. Podwyższone stężenia PRL można zaobserwować u tych pacjentek, u których występowały zaburzenia miesiączkowania przed wychudzeniem.

Ostatnio poświęca się dużo uwagi neuropeptydom i neurotransmiterom oraz ich wpływie na funkcjonowanie podwzgórza u chorych na AN, szczególnie w przypadkach braku ponownej miesiączki po przyroście i normalizacji masy ciała.

U zdrowych osób neuropeptyd Y jest najsilniejszym czynnikiem pobudzającym apetyt. U chorych na AN obserwuje się podwyższone stężenia tego neuropeptydu w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast obniżone w surowicy krwi. Jego działanie hamuje znacznie podwyższone stężenie anoreksjogennej CRH i nie ulega normalizacji wraz z przyrostem masy ciała [6]. Leptyna jest syntetyzowana w adipocytach. Fizjologicznie jej stężenie jest proporcjonalne do masy ciała. U chorych na AN stwierdza się obniżone stężenia tego neuropeptydu w surowicy krwi i w płynie mózgowo-rdzeniowym; przyrost i normalizacja masy ciała nie korelują ze wzrostem stężenia leptyny u tych pacjentów [42]. Układ serotonergiczny wpływa między innymi na nastrój i apetyt. Nawet po osiągnięciu prawidłowej masy ciała, stężenia metabolitów serotoniny w płynie mózgowo-rdzeniowym u anorektyczek pozostają wysokie, czym tłumaczy się skłonność tych chorych do zachowań depresyjnych i ewentualnych nawrotów choroby [74].

Do najczęstszych powikłań metabolicznych AN należy osteopenia i osteoporoza. Należy pamiętać, że w okresie największej zapadalności na AN u dziewcząt fizjologicznie występuje największy przyrost gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*). Uważa się, że czas trwania wtórnego braku miesiączki do 6 miesięcy powoduje odwracalne obniżenie wartości BMD, natomiast powyżej 12 miesięcy może być przyczyną nieodwracalnego spadku gęstości mineralnej kości.

U chorych na AN osteopenia występuje u 60–90%, natomiast osteoporozę rozpoznaje się u 20–50% pacjentek. Przyczynia się to do zwiększonego, co najmniej 2-krotnie, ryzyka złamań kości. Wśród przyczyn osteopenii i osteoporozy u dziewcząt chorych na AN wymienia się: niedobór masy ciała, niedobory pokarmowe, hipoestrogenizm, hiperkortyzolemię, hipoleptynemię oraz niedobór IGF-1. U tych osób wartości BMD korelują odwrotnie proporcjonalnie do czasu trwania choroby, czasu trwania wtórnego braku miesiączki i wartości BMI [6, 59].

Obecność zmian morfologicznych mózgowia u chorych na AN to znane zjawisko. W badaniach tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) stwierdza się powiększenie śródczaszkowych przestrzeni płynowych, przede wszystkim bruzd i szczelin korowych, w mniejszym stopniu komórek mózgu, a najrzadziej mózdzku; jednocześnie współistnieją redukcja masy i objętości kory mózgowej. Zaobserwowano korelacje między opisywanymi zmianami a utratą masy ciała, a szczególnie szybkością utraty masy ciała [60]; odwracalność zaników korowych zależy od normalizacji masy ciała [75, 76]. Na podstawie protonowej spektroskopii rezonansu magnetycznego (1H-MRS, *proton magnetic*

resonance spectroscopy) u dziewcząt chorych na AN obserwuje się obniżenie stężenia lipidów, myoinozytolu i cholina w obrębie OUN [77].

Wśród przyczyn zmian troficznych w korze mózgowej wymienia się małą podaż węglowodanów, białka oraz wody w diecie. Poszerzenie przestrzeni płynowej w mózgu w przebiegu AN może wpływać na czynność neuropeptydów w OUN, między innymi na CRH i wazopresyny (ADH, *antidiuretic hormone*), których stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym są podwyższone. Występują również różnice stężeń kortyzolu w zależności od stopnia nasilenia zmian troficznych w OUN u dziewcząt chorych na AN [60]. Nie da się wykluczyć wpływu odchyleń w obrazie morfologicznym mózgowia pacjentów na występowanie lęku przed otyłością i zaburzonego krytycyzmu do swojego ciała — objawów osiowych AN.

Leczenie AN jest wielostronne i interdyscyplinarne. Powinno być prowadzone przez zespół specjalistów — lekarz, dietetyk, psycholog.

Podstawowy cel leczenia AN stanowi normalizacja masy ciała na poziomie masy należnej dla wzrostu i wieku. Biorąc pod uwagę, że zasadniczym motorem działania anorektyczek jest dążenie do utraty masy ciała, które to dążenie realizuje się poprzez świadome ograniczanie spożywania pokarmów (co w konsekwencji powoduje liczne zaburzenia metaboliczne i hormonalne) nie można podać prostej i jednoznacznej metody terapii AN. Przyjmując, że większość zaburzeń somatycznych, metabolicznych, ale też psychotycznych wynika z niedoboru masy ciała, logiczne wydaje się twierdzenie, że przyrost masy ciała w przebiegu AN to czynnik terapeutyczny.

Chore z AN powinny stosować specjalnie dobraną, zbilansowaną, wysokoenergetyczną dietę, zawierającą początkowo około 1200–1300 kcal na dzień, następnie systematycznie zwiększaną do około 3000 kcal na dzień; należy brać pod uwagę wtórne zaburzenia trawienia i/lub wchłaniania, jakie mogą występować przy długotrwałym wyniszczeniu. Dieta powinna uwzględniać zapotrzebowanie organizmu, ale również indywidualne potrzeby i preferencje danej chorej, co stanowi jeden z elementów psychoterapii.

Obecnie najczęściej stosowaną metodą psychologiczną jest terapia poznawczo-behawioralna, która skupia się głównie na teraźniejszości niż na przeszłości. Terapia ta ma na celu zmianę błędnych przekonań, takich jak: myślenie dychotomiczne (białe lub czarne, wszystko albo nic) i personalizacja (obwinianie się za wszystkie złe rzeczy w rodzinie lub u przyjaciół) poprzez stawianie jasnych pytań i pozwoleń na zrozumienie czynników przyczynowych zachowania chorego. Znaczenie psychoterapii w procesie leczniczym AN rośnie wraz z przyrostem masy ciała; gdy wyprowadzi

się chorego z wyniszczenia i jego stan odżywienia się poprawi, pacjent staje się bardziej podatny na działanie psychologiczne. Ważny jest również czynny udział rodziny chorego w jego procesie terapeutycznym.

Psychofarmakoterapia nie stanowi podstawy leczenia AN. Może być elementem pomocniczym w indywidualnych przypadkach lub też stosowanym przy objawach towarzyszących, wyraźnie wykraczających poza kryteria rozpoznawcze — objawy depresyjne lub obsesyjno-kompulsyjne [78]. Do niedawna uważało się, że leki z grupy wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) są przydatne w leczeniu AN. Nowe badania wskazują, że leki te nie skutkują u wychudzonych chorych, ale u chorych w okresie poprawy mogą pomóc w utrzymaniu masy ciała i w zapobieganiu nawrotom choroby. Decyzję o zastosowaniu psychofarmakoterapii należy podjąć jedynie po wnikliwej analizie stanu psychicznego chorego.

Nie ma jednoznacznych wytycznych na temat leczenia osteopenii i osteoporozy. Tak jak istnieje zgodność co do korzystnego wpływu przyrostu masy ciała i realimentacji połączonej z podażą wapnia i witaminy D₃ na wzrost BMD, tak wyniki estrogenowej terapii zastępczej chorych z AN są niejednoznaczne — bierze się pod uwagę między innymi niskie stężenie IGF-I. W przypadku braku miesiączek, po przyroście i normalizacji masy ciała można zastosować terapię estrogenowo-progestagenową, opartą na naturalnych preparatach. Podejmowano próby indukcji miesiączki, stosując preparat GnRH metodą pulsacyjną, za pomocą pompy elektronicznej, w dawce 20 µg co 90 minut, u dziewcząt z AN, u których występował przyrost masy ciała [79]. Ten sposób terapii nie znalazł jednak szerszego zastosowania.

Przebieg AN bywa wieloletni, z okresami remisji i zaostrzeń. U około 50% pacjentek dochodzi do normalizacji masy ciała i ustąpienia wtórnego braku miesiączki, w około 30% przypadków utrzymują się objawy częściowe, u 20% chorych na AN nie uzyskuje się poprawy. Stwierdzono, że średnio ponad 20 lat po pierwszej hospitalizacji z powodu AN całkowicie wyleczono 50,6% pacjentów, u 21% nastąpiło pośrednie zejście choroby, a 26% nadal spełnia kryteria jądłowstrętu psychicznego [80–83]. Dane dotyczące śmiertelności są rozbieżne; przyjmuje się, że dotyka ona około 5–18% osób [58, 80], z czego samobójstwa stanowią około 50% przyczyn zgonów, a zaburzenia krążenia są drugą co do częstości przyczyną. Do śmierci sercowej w przebiegu AN mogą doprowadzić zaburzenia rytmu serca oraz zastoinowa niewydolność krążenia. Wśród innych przyczyn zgonów wymienia się rozstrzeń i pęknięcie żołądka, niedrożność jelit, ostrą, przednerkową niewydolność nerek [58].

Postawienie rozpoznania AN nie zwalnia z obowiązku poszukiwania innych chorób, mogących występować z utratą masy ciała. Szczególnie dotyczy to przypadków przebiegających z długotrwale utrzymującymi się nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych, gdyż mogą wskazywać na obecność choroby organicznej. Znane jest współistnienie AN między innymi z chorobami nowotworowymi i gruźlicą. Natomiast każdy przypadek utraty masy ciała należy diagnozować w kierunku choroby nowotworowej, zaburzeń czynności przewodu pokarmowego lub choroby psychicznej.

W różnicowaniu AN podstawowe i decydujące znaczenie ma prawidłowo przeprowadzone badanie podmiotowe, zarówno u chorego, jak i u jego rodziców, wskazujące na świadome ograniczanie spożywania posiłków i znaczną aktywność fizyczną w celu redukcji masy ciała. Bardzo pomocne jest określenie kaloryczności przyjmowanych posiłków.

Podsumowanie

Jadłowstręt psychiczny stanowi zespół chorobowy z pogranicza medycyny, psychologii i socjologii. W przebiegu tej choroby występują liczne objawy oraz zaburzenia metaboliczne i hormonalne. Zdecydowana większość z nich to wynik utraty masy ciała; przyrost i normalizacja masy ciała stanowi podstawowy warunek efektywnej terapii AN. Mimo postępu medycyny, nadal nie w pełni poznano jej etiologię i patogenezę, a tym samym i skuteczną terapię. Ze względu na wzrost zachorowań, powikłania oraz śmiertelność w tej jednostce chorobowej, należy dążyć do ścisłej współpracy między różnymi specjalistami, w tym endokrynologów, aby zapewnić prawidłową opiekę medyczną nad chorymi na AN.

Piśmiennictwo

1. Feighner JP, Robins E, Guze SB. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57.
2. Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, bulimia nervosa. W: Wilson JD, Foster DW, red. *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1992; 1335–1365.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. American Psychiatric Association Press, Washington D.C. 1987.
4. *Ad Disorders*, 4th ed., American Psychiatric Association Press, Washington D.C. 1994.
5. Lukas AR, Beard CM, O'Fallon WM. Fifty-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minnesota: a population based study. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 917–922.
6. Munos MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 275–286.
7. Argente J, Barrios V, Chowen JA i wsp. Leptin plasma levels in normal children and adolescent and those with eating disorders. *Hormone Research* 1997; 48: 183–187.
8. Halmi KA. Unique features associated with age of onset of anorexia nervosa. *Psychiatr Res* 1979; 1: 209–215.
9. Rybakowa M. Choroby dzieci i młodocianych występujące wskutek nieprawidłowego jedzenia (jadłowstręt psychiczny, żarłoczność). *Ped Pol*, 1994; 69: 401–402.

10. Włodarczyk-Bisaga K. Abnormal eating attitudes in polish adolescent schoolgirls. Satellite Meeting of the ECED, Warsaw, October 1992: 22–23.
11. Steinhausen HCh. Anorexia and bulimia nervosa. W: Rutter M, Taylor E, Hersov L (red.). *Child and adolescent psychiatry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1994; 425–440.
12. Crisp AH. Some aspects of psychopathology of anorexia nervosa. W: Darby PL, Garfinkel PE, Garner DM i wsp. (red.). *Anorexia nervosa: recent developments in research*. Allan Liss Inc., New York 1983; 5–28.
13. Rydzyński Z. Zaburzenia i choroby psychosomatyczne. W: Dąbrowski S, Jaroszyński J, Pużyński S (red.). *Psychiatria*. PZWL, Warszawa 1987, 249–286.
14. Huse DM, Lucas AR. Dietary patterns in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 251–254.
15. Leon GR, Lucas AR, Colligan RC. Sexual, body-image and personality attitudes in anorexia nervosa. *J Abnorm Child-Psychol* 1986; 39: 39–43.
16. Ploog DW, Pirke KM. Psychobiology of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1987; 17: 843–859.
17. Jagielska G, Tomaszewicz-Libudziec C, Brzozowska A. Zaburzenia kardiologiczne u chorych na jadłowstręt psychiczny. *Psychiatr Pol* 2001; 35: 81–91.
18. Halmi KA, Goldberg SG, Cunningham S. Perceptual distortion of body image in adolescent girls: distortion of body image in adolescence. *Psychol Med* 1977; 7: 253–257.
19. Bruch H. *Anorexia Nervosa*. W: Wittkower ED, Warnes H, red. *Psychosomatic medicine. Clinical applications*. Harper and Row, New York, San Francisco, London 1977; 229–237.
20. Button E. *Eating disorders. Personal construct therapy and change*. John Wiley, Chichester, New York 1993.
21. Morgan HG, Russell GF. Value of family background and clinical features as predictors of long term outcome in anorexia nervosa. *Psychol Med* 1975; 5: 355–371.
22. White M. Anorexia nervosa: a transgenerational system perspective. *Family process* 1983; 22: 255–273.
23. Dunajska A, Sobieszkańska S, Rabe-Jabłońska J. Psychoterapia pacjentów z rozpoznaniem jadłowstrętu psychicznego. *Podstawy teoretyczne, cele, metody*. *Psychiatr Psychol Klin Dzieci Młodz* 2001; 1: 154–168.
24. Putyński L. Rola struktury osobowości oraz uwarunkowań rodzinno-społecznych w etiopatogenezie jadłowstrętu psychicznego. *Akademia Medyczna w Łodzi, rozprawa doktorska*, 1996.
25. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA i wsp. Risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 468–476.
26. Haymond MW, Karl IE, Clarke WL i wsp. Differences in circulating gluconeogenic substrates during short-term fasting in men, women, and children. *Metabolism* 1982; 31: 33–42.
27. Delvenne V, Lotstra F, Glodman S i wsp. Brain hypometabolism of glucose in anorexia nervosa: a PET scan study. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 161–169.
28. Holland A, Hall A, Murray R i wsp. Anorexia nervosa: a study of 34 twin pairs and one set of triplets. *Br J Psychiatry* 1984; 145: 414–419.
29. Kipman A, Gorwood P, Mouren-Simeoni MC i wsp. Genetic factors in anorexia nervosa. *Eur Psychiatry* 1999; 14: 89–198.
30. Steinhausen HCh. Follow-up studies of anorexia nervosa: a review of research findings. *Psychol Medic* 1983; 13: 239–249.
31. Herzog DB, Keller MB, Lavori PW. Outcome in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Nerv Ment Dis* 1988; 176: 131–143.
32. Komender J, Popielarska A, Tomaszewicz-Libudziec C i wsp. Odległe wyniki leczenia dorastających chorych na jadłowstręt psychiczny. *Psychiatr Pol* 1998; 6: 759–769.
33. Levy AB, Dixon KN. The relationship between anorexia nervosa and depression: a reevaluation. *Int J Eating Disord* 1985; 4: 38–40.
34. Cooper PJ, Goodyer I. Prevalence and significance of weight and shape concerns in girls aged 11–16 years. *Brit J Psychiatry* 1997; 171: 542–544.
35. Rivinus TM, Biederman J, Herzog DB i wsp. Anorexia nervosa and affective disorders: a controlled family history study. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1414–1418.
36. Strober M, Freeman R, Lampert C i wsp. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 393–401.
37. Lilienfeld L, Kaye W, Greeno C i wsp. A controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 603–610.
38. Rybakowski F, Słopeń A, Czerniński P i wsp. Czynniki genetyczne w etiologii jadłowstrętu psychicznego. *Psychiatr Pol* 2001; 1: 71–80.
39. Rosenkranz K, Hinney A, Ziegler A i wsp. Systematic mutation screening of the estrogen receptor beta gene in probands of different weight extremes: identification of several genetic variants. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4524–4527.
40. Hinney A, Barth N, Ziegler A i wsp. No evidence for involvement of the leptin gene in anorexia nervosa, bulimia nervosa, underweight or early onset extreme obesity: identification of two novel mutations in the coding sequence and a novel polymorphism in the leptin gene linked upstream region. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 539–543.
41. Hinney A, Remschmidt H, Hebebrand J. Candidate gene polymorphisms in eating disorders. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 147–159.
42. Kaye WH. Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psychiatr Res* 1996; 62: 65–74.

43. Campbell DA, Sundaramurthy D, Markham AF i wsp. Association between a marker in the UCP-2/UCP-3 gene cluster and genetic susceptibility to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 68–70.
44. Kasperlik-Zaluska A, Migdalska B, Kazubska M i wsp. Korelacje kliniczne, psychiatryczne i endokrynologiczne 42 przypadkach *anorexia nervosa*. *Psychiatr Pol* 1981; 15: 355–363.
45. Mattingly D, Bhanji S. Hypoglycaemia and anorexia nervosa. *J Royal Society Med* 1995; 88: 191–195.
46. Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A. Hypercholesterolemia in anorexia nervosa: probable cause. *Acta Med Auxol* 1993; 3: 199–201.
47. Pac-Kożuchowska E, Chrzęstek-Spruch H, Szewczyk L. Ocena parametrów gospodarki lipidowej u dziewcząt z zaburzeniami odżywiania. *Pediatr Pol* 2001; 9: 639–642.
48. Iwanicka Z, Wąsikowa R, Barg E i wsp. Aspekty kliniczne i leczenie jadłowstrętu psychicznego. *Pediatr Pol* 1994; 6: 403–407.
49. Sanchez-Munis FJ, Marcos A, Varela P. Serum lipids and apolipoprotein B values, blood pressure and pulse rate in anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 33–36.
50. Palla B, Litt IF. Medical complications of eating disorders in adolescents. *Pediatrics* 1988; 5: 613–622.
51. Harris RT. Bulimanoxia and related serious eating disorders with medical complications. *Ann Int Med* 1983; 99: 800–807.
52. Jacoangeli F, Zoli A, Taranto A i wsp. Osteoporosis and anorexia nervosa: relative role of endocrine alterations and malnutrition. *Eat Weight Disorder* 2002; 3: 190–195.
53. Rigotti NA, Naussbaum SR, Herzog DB i wsp. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1984; 311: 1601–1605.
54. Abrams SA, Silber TJ, Esteba NV i wsp. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1993; 123: 326–331.
55. Sluis I, de Muinck K, Keizer-Schrama S. Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 817–832.
56. Carmichael KA, Carmichael DH. Bone metabolism and osteopenia in eating disorders. *Medicine* 1995; 5: 254–265.
57. Sharp CW, Freeman CPL. The medical complications of anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 452–462.
58. Tomaszewicz-Libudzic C, Jagielska G, Komender J. Zaburzenia metaboliczne i patofizjologiczne w przebiegu jadłowstrętu psychicznego. *Klinika Pediatr* 1994; 4: 60–63.
59. Śmiech A, Rabe-Jabłońska J, Zygmunt A i wsp. Osteoporoza i współwystępujące zaburzenia metaboliczne w jadłowstręcie psychicznym. *Psychiatr Psychol Klin Dzieci Młodz* 2004; 2: 87–94.
60. Nogał P. Analiza wybranych parametrów klinicznych i diagnostycznych u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym. Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, rozprawa doktorska, 2005.
61. Harris RT. Bulimanoxia and related serious eating disorders with medical complications. *Ann Int Med* 1983; 99: 800–807.
62. Giusti M, Torre R, Traverso L i wsp. Endogenous opioid blockade and gonadotropin secretion: role of pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone administration in anorexia nervosa and weight loss amenorrhoea. *Fertil Steril* 1988; 49: 791–801.
63. Bergendahl M, Veldhuis JD. Altered pulsatile gonadotropin signaling in nutritional deficiency in the male. *Trends Endocrinol Metab* 1995; 6: 145–159.
64. Veldhuis JD. Pulsatile hormone release as a window into the brain control of the anterior pituitary gland in health and disease: implications and consequences of pulsatile luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 1994; 4: 1–16.
65. Samuels MH, Kramer P. Differential effects of short-fasting on pulsatile thyrotropin, gonadotropin and α -subunit secretion in healthy men — a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 32–36.
66. Baker D, Roberts R, Towell T. Factors predictive of bone mineral density in eating disorders women: a longitudinal study. *Int J Eat Disord* 2000; 27: 29–35.
67. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhoea: spectrum, stability and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1905–1911.
68. Rubin RT, Kaye WH. Anorexia nervosa and other eating disorders. W: DeGroot LJ, Jameson JL, red. *Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia 2001; 631–641.
69. Scacchi M, Invitti C, Pincelli AI i wsp. Lack of growth hormone response to acute administration of dexamethasone in anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 152–158.
70. Gold P, Gwirtsman H, Augerinos P i wsp. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1986; 314: 1329–1355.
71. De Rosa G, Della Casa S. Thyroid function in altered nutritional state. *Exp Clin Endocrinol* 1983; 82: 173–177.
72. Bental H, Froland SS, Hanseri LE i wsp. Possible modulating effects of growth hormone and TSH on immune responses in the malnutrition of anorexia nervosa. *Endocrinology* 1994; 2: 1067–1070.
73. Hochberg Z, Hertz P. The distal axis of growth hormone (GH) in nutritional disorders: GH-binding protein, insulin-like growth factor-I (IGF-I), and IGF-I receptors in obesity and anorexia nervosa. *Metabolism* 1992; 41: 106–112.
74. Kaye WH, Bastiani AM. Cognitive style of patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 1995; 18: 287–290.
75. Husain MM, Black KJ, Doraiswamy PM i wsp. Subcortical brain anatomy in anorexia and bulimia. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 735–738.
76. Golden NH, Ashtari M, Kohn MR i wsp. Reversibility of cerebral ventricular enlargement in anorexia nervosa, demonstrative by quantitative magnetic resonance imaging. *J Pediatr* 1996; 128: 296–301.
77. Grzelak P, Gajewicz W, Wyszogrodzka-Kucharska A i wsp. Protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego (1H-MRS) mózgowia u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym (*anorexia nervosa*). *Psychiatr Pol* 2005; 4: 761–771.
78. Melcer P, Rabe-Jabłońska J. Psychoterapia jadłowstrętu psychicznego: przegląd literatury. *Psychiatr Psychol Klin Dzieci Młodz* 2001; 2: 147–153.
79. Zgliczyński S, Baranowska B, Jeske W i wsp. The effect of Trp⁶-LH-RH upon secretion of gonadotrophin — a possible therapeutic application in anorexia nervosa. *Acta Endocrinol* 1984; 105: 161–169.
80. Neumarker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997; 27: 205–221.
81. Steinhausen HCh, Glanville K. A long-term follow-up of adolescent anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 68: 1–10.
82. Steinhausen HCh. Annotation: outcome of anorexia nervosa in younger patient. *J Child Psychol Psychiatr* 1997; 38: 271–276.
83. Zipfel S, Lowe B, Reas DL i wsp. Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study. *Lancet* 2000; 355: 721–722.