

Mentálna anorexia a kostný metabolizmus u detí

MUDr. Alžbeta Čagalová¹
(pediatria)

Spoluautori: MUDr. Ľubica Tichá, PhD.¹, doc. MUDr. Zdenko Killinger, PhD.², prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.¹

Školiteľ: prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.¹

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava

²5. Interná klinika LF UK a UN Bratislava

Úvod

Mentálna anorexia je závažné psychosomatické ochorenie sprevádzané vysokou morbiditou. Udávaná prevalencia ochorenia je 0,48 - 0,7 % v populácii mladých žien [1, 2].

Dominujúcim symptómom ochorenia je závažný, často až extrémny hmotnostný úbytok, neovládateľný strach z tučnoty a patologické vnímanie obrazu vlastného tela. Pre dlhodobý chronický priebeh, závažné somatické, psychické a sociálne dôsledky patrí k najzávažnejším ochoreniam dospievajúcich dievčat.

Mentálna anorexia sa najčastejšie manifestuje v puberte, v najkritickejšom období pre budovanie kostnej hmoty. Obmedzovanie jedla, minimálne tukové zásoby a dlhodobá karencia stavebných živín nevyhnutných pre primeranú tvorbu a optimálnu štruktúru kostí ako sú vápnik, fosfor a vitamín D spôsobujú poruchu fyziologického vývoja skeletu.

Výsledkom adaptívnej reakcie organizmu na hladovanie sú dysregulačné zmeny v neuroendokrinných dráhach. Získaný hypogonadotropný hypogonadizmus, relatívna hyperkortizolémia, rezistencia na rastový hormón s nízkou koncentráciou IGF-1 a poruchy tyreotropnej osi sú prítomné takmer u všetkých chorých s mentálnou anorexiou.

Hormonálna dysbalancia má negatívny vplyv na formáciu kosti a zvyšuje osteoresorpciu. Skeletálne zmeny sa môžu prejaviť poruchou budovania kostnej hmoty, zmenou mikroarchitektúry a nízkou denzitou kostného minerálu. Zmeny kostného metabolizmu sprevádza riziko fraktúr a osteoporózy, ktoré môže pretrvávať aj po zlepšení stravovacích návykov a dosiahnutí adekvátnej hmotnosti [3].

Pacienti a metódy

Súbor tvorí 65 dievčat s mentálnou anorexiou vo veku 10 až 18 rokov hospitalizovaných na Detskej klinike LF UK a NÚDCH Bratislava v rokoch 2015 - 2019. Retrospektívne sme vyhodnotili trvanie amenorey, antropometrické údaje a BMI, Z-skóre BMI. U všetkých pacientok sme vyšetrili parametre kostného metabolizmu v sére (Ca, P, ALP, 25-OH vitamín D, osteokalcín, CTx, P1NP) a v moči (Ca, index Ca/kreatinín), hormonálny profil (iPTH, LH, FSH, estradiol, kortizol, IGF-1, rastový hormón) a denzitu kostného minerálu (BMD) pomocou DXA. Súbor pacientok sme rozdelili do dvoch skupín podľa Z skóre BMI (skupina A: Z-skóre BMI > -2SD, n = 32, skupina B: Z-skóre BMI ≤ -2SD, n = 33). Výsledky sme štatisticky vyhodnotili softvérom IBM SPSS.

Výsledky

Pacientky s nižším Z-skóre BMI (skupina B) boli staršie, ako pacientky v skupine A (15,4 ± 1,6 rokov, vs. 13,9 ± 1,6 rokov; p < 0,05). Skupiny sa nelíšili dĺžkou trvania ochorenia (13,1 ± 10,2 mesiacov vs. 12,7 ± 10,2 mesiacov; p = ns) a sekundárnej amenorey (11,5 ± 9 mesiacov vs. 11,4 ± 9,9 mesiacov; p = ns).

Telesná hmotnosť, BMI a Z-skóre BMI boli signifikantne nižšie v skupine B oproti skupine A (hmotnosť: 36,6 ± 4,5 kg vs. 41 ± 9,5 kg, BMI 13,8 ± 1,2 kg/m² vs. 15,7 ± 1,6 kg/m², Z-skóre

BMI $-2,7 \pm 0,5$ SD vs. $-1,4 \pm 0,4$ SD).

Tabuľka 1: Porovnanie markerov kostného metabolizmu v skupine A a B

Parameter	Skupina A	Skupina B	p - hodnota
Vápnik (mmol/l)	$2,5 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1$	NS
Fosfor (mmol/l)	$1,4 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$p < 0,001$
ALP (ukat/l)	$1,3 \pm 0,6$	$1 \pm 0,4$	$p < 0,05$
25-OH vit D (ng/ml)	$30,3 \pm 10,9$	$32,6 \pm 9,7$	NS
U Ca (mmol/diur)	$3,1 \pm 1,6$	$3,9 \pm 1,4$	$p = 0,05$
U Ca/kreat (mmol/mmol)	$0,47 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$p < 0,05$
Osteokalcín (ng/ml)	$37,14 \pm 27,82$	$22,2 \pm 29,8$	$p < 0,001$
P1NP (mg/ml)	$116,7 \pm 97,6$	$54,9 \pm 35,9$	$p < 0,05$
CTx (mg/ml)	$1,3 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,9$	NS

Dievčatá v skupine B boli staršie, avšak mali signifikantne nižšie koncentrácie LH, FSH a estradiolu ako mladšie dievčatá v skupine A ($p < 0,05$) (Tab. 2). Pacientky s nižším BMI mali signifikantne vyššiu kortizolémii ($p < 0,05$). Pozorovali sme signifikantne nižšie hodnoty Z - skóre pre IGF-1 v skupine B ($p < 0,001$).

Tabuľka 2: Porovnanie parametrov hormonálneho profilu v skupine A a B

Parameter	Skupina A	Skupina B	p - hodnota
LH (IU/l)	$0,9 \pm 1,4$	$0,2 \pm 0,2$	$p < 0,05$
FSH (IU/l)	$3 \pm 2,5$	$1,8 \pm 2,3$	$p < 0,05$
Estradiol (ng/l)	$16,2 \pm 10,2$	11 ± 4	$p < 0,05$
Kortizol (nmol/l)	$440,1 \pm 173,1$	$512 \pm 121,4$	$p < 0,05$
IGF-1 (SD)	$-1,6 \pm 0,9$	$-2,7 \pm 1$	$p < 0,001$
Rastový hormón (mIU/l)	$9 \pm 9,3$	$14,4 \pm 18,5$	NS
iPTH (ng/l)	$34,4 \pm 14$	$29 \pm 8,8$	NS

V celej kohorte pacientok s mentálnou anorexiou malo 13 probandiek (20 %) nízku densitu kostného minerálu (Z-skóre BMD ≤ -2 SD) aspoň v jednej z meraných oblastí. V lumbálnej oblasti malo Z-skóre BMD ≤ -2 SD 10 dievčat (15,4 %). Anorektičky v skupine B mali signifikantne nižšiu BMD lumbálnej chrbtice ($p < 0,05$) (Tab. 3).

Tabuľka 3: Porovnanie denzity kostného minerálu pomocou DXA v skupine A a B

Parameter	Skupina A	Skupina B	p - hodnota
BMD L-spine (SD)	$-0,08 \pm 1,3$	$-0,8 \pm 1,3$	$p < 0,05$
BMD whole body (SD)	$0,3 \pm 1,4$	$-0,2 \pm 1,6$	NS
BMD TBLH (SD)	$-0,5 \pm 0,9$	$-0,6 \pm 1,5$	NS

Korelačnou analýzou sme zistili pozitívnu koreláciu medzi IGF-1 a trvaním amenorey ($\rho = 0,318$, $p < 0,05$) a inverznú koreláciu s CTx ($\rho = -0,381$, $p < 0,05$). Priemerné sérové koncentrácie kortizolu negatívne korelovali s osteokalcínom ($\rho = -0,270$, $p < 0,05$). Z-skóre BMD v oblasti lumbálnej chrbtice negatívne korelovalo s vekom ($r = -0,440$, $p < 0,001$), trvaním sekundárnej amenorey ($\rho = -0,356$, $p < 0,05$) a pozitívne so Z-skóre BMI SD ($r = 0,383$, $p < 0,05$) a 25-OH vitamínom D ($r = 0,325$, $p < 0,05$). Z-skóre BMD TBLH pozitívne asociovalo s IGF-1 ($\rho = 0,364$, $p < 0,05$).

Diskusia

Dosiahnutie najvyššieho maxima kostnej hmoty v detstve a adolescencii je pravdepodobne jedným z najdôležitejších dejov zabezpečujúcich primerané kostné zdravie jedinca. Ak dôjde k jeho narušeniu z exogénnych a/alebo endogénnych príčin, bremeno sa prenáša do dospelosti. Vhodnou modelovou chorobou na študovanie kostného metabolizmu je mentálna anorexia, ktorá spája exo aj endogénne príčiny s negatívnym vplyvom na rastúci skelet. Dlhodobé hladovanie a hormonálne dysregulačné zmeny majú devastujúci vplyv na kostný metabolizmus anorektičiek. K úbytku kostnej hmoty prispieva aj znížený príjem minerálov (vápnik, fosfor) a vitamínu D, ktoré sú esenciálne substráty pre formáciu a mineralizáciu kosti.

V našom súbore mali anorektičky s nižšou hmotnosťou signifikantne vyššiu kalciiúriu ako dievčatá s vyššou telesnou hmotnosťou. Rovnaké výsledky uvádza v prierezovej štúdií Audí a spol [5]. K negatívnej kalciovej bilancii prispieva tiež hypovitaminóza vitamínu D. Hoci priemerná hodnota vitamínu D u našich dievčat bola vo fyziologickom rozmedzí ($31,4 \pm 10,3$ ng/l), až 43 % pacientok s MA malo koncentrácie 25 – OH vitamínu D nižšie ako 30 ng/ml.

Soyka a spol. v prospektívnej štúdií zistil znížené markery osteoformácie ako aj osteoresorpcie, čo svedčí o potlačení kostného obratu počas puberty a rozvoji subklinických kostných strát [6]. V našej kohorte, sérové koncentrácie markerov osteoformácie (osteokalcín, P1NP) výrazne pozitívne korelovali so Z-skóre BMI. Na základe týchto výsledkov môžeme usudzovať, že nízka telesná hmotnosť znižuje kostný obrat.

Závažná nutričná karencia a výrazný deficit telesnej hmotnosti vyvolávajú u anorektičiek početné sekundárne neuroendokrinné zmeny, ktoré spomaľujú osteoformáciu a zvyšujú resorpciu kosti. Pacientky s nižšou telesnou hmotnosťou a BMI mali výrazne nižšie sérové koncentrácie gonadotropínov a estradiolu. Porucha hypotalamo – hypofýzovo – gonádovej osi viedla k rozvoju sekundárnej amenorey. Estrogény majú dôležitú úlohu v homeostáze skeletu, najmä pre svoj anabolický účinok na kosť.

Akútna aj chronická nutričná deprivácia vedie k dramatickému poklesu koncentrácií IGF-1, ktorý u zdravých podporuje formáciu a lineárny rast kosti. V kohorte anorektičiek IGF-1 úmerne klesalo s deficitom BMI a inverzne korelovalo s markerom kostnej resorpcie. Tieto pozorovania sú v kontraste s fyziologickými procesmi v adolescencii, kedy sekrécia IGF-1 vrcholí.

Hyperkortizolémia je konštantným sprievodným nálezom pri mentálnej anorexii [7], čo potvrdzujú aj naše výsledky. Čím boli dievčatá chudšie, tým vyššiu mali kortizolémiu. Kortizol stimuluje osteoklastami sprostredkovanú resorpciu kosti, inhibuje proliferáciu, diferenciáciu a aktivitu osteoblastov. Inverzná korelácia medzi kortizolom a osteokalcínom v našom súbore demonštruje poruchu kostného obratu.

Z klinického hľadiska považujeme za najdôležitejší nález signifikantne nižšej denzity kostného minerálu v oblasti lumbálnej chrbtice u nutrične horších dievčat, ktorý odráža postihnutie trabekulárnej kosti [8]. V súlade s inými autormi sme preukázali stredne silnú pozitívnu koreláciu medzi Z-skóre BMI a BMD v oblasti lumbálnej chrbtice [9]. To počiarkuje, že BMI je dôležitým determinantom BMD. Hypogonadizmus a trvanie sekundárnej amenorey markantne zhoršujú kostný metabolizmus a môžu predikovať nízku denzitu kostného minerálu pri anorexii [4].

Korelačnou analýzou sme vo veľkom súbore anorektičiek potvrdili, že dievčatá s mentálnou anorexiou majú už v období detstva a adolescencie priekaznú poruchu kostného metabolizmu, ktorá vedie k zníženiu denzity kostného minerálu. Hlavnými prediktormi zníženej denzity kostného minerálu je Z-skóre BMI, trvanie sekundárnej amenorey a sérová koncentrácia 25-OH vitamínu D.

Zoznam použitej literatúry

1. Ackard DM, Fulkerson JA, Neumark-Sztainer D. Prevalence and utility of DSM-IV

- eating disorder diagnostic criteria among youth. *Int J Eat Disord.* 2007; 40(5): 409–417.
2. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2006;19(4): 389–394.
 3. Dede AD, Lyritis GP, Tournis S. Bone disease in anorexia nervosa. *Hormones.* 2014; 13(1): 28-56.
 4. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, a spol. Effects of Anorexia Nervosa on Clinical, Hematologic, Biochemical, and Bone Density Parameters in Community-Dwelling Adolescent Girls. *Pediatrics.* 2004;114(6).1574–1583.
 5. Audí L, Vargas DM, Gussinyé M, a spol. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res.* 2002;51(4 I):497–504.
 6. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, a spol. Abnormal Bone Mineral Accrual in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4177–4185.
 7. Misra M, Miller KK, Almazan C, a spol. Alterations in Cortisol Secretory Dynamics in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa and Effects on Bone Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):4972–4980.
 8. Mehler PS, Andersen AE. *Eating Disorders: A Guide to Medical Care and Complications* (2nd edn). Johns Hopkins University Press, Baltimore: John Wiley & Sons, Ltd., 2010. ISBN-10:0801893690.
 9. Castro J, Lázaro L., Pons F, a spol. (2000). Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(11):1365–1370.