

Kostné zdravie u detí a mladistvých s mentálnou anorexiou

MUDr. Ľubica Tichá, PhD., prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc.

I. detská klinika LF UK a DFNSP Bratislava

Mentálna anorexia (MA) je závažná psychosomatická choroba, pre ktorú je typická „ženská triáda“, a to kachexia, nepravidelnosť menštruačného cyklu a kostné straty (osteopénia/osteoporóza). Extrémne nízky body mass index pri mentálnej anorexii sa spája s hormonálnymi adaptačnými zmenami, ktorých cieľom je prežitie organizmu v nutričnej deprivácii, k čomu dochádza za cenu multiorgánových zmien, vrátane porúch skeletu. Z pohľadu kostného zdravia patria pacienti s mentálnou anorexiou k najohrozenejším skupinám. Alarmujúci je najmä rapidný vzostup incidencie zlomenín už krátko po stanovení diagnózy MA. Včasná osteologická diagnostika vrátane denzitometrického vyšetrenia môže odhaliť subklinické poškodenie vyvíjajúceho sa skeletu a znížiť závažnú morbiditu mladých jedincov s mentálnou anorexiou.

Kľúčové slová: mentálna anorexia, kostné zdravie

Bone health in children and adolescents with anorexia nervosa

Anorexia nervosa is a serious psychosomatic disease, which is characterized by typical „female triad“, namely cachexia, irregular menstrual cycle and bone loss (osteopenia/osteoporosis). Extremely low body mass index in anorexia nervosa, is associated with hormonal adaptations and alterations in order to survive the nutritional deprivation, but in consequence of multiorgan changes, including skeletal defects. In terms of bone health, patients with anorexia nervosa belong to the most endangered groups. Primarily alarming is a rapidly increasing incidence of fractures, already shortly after diagnosis of MA. Early osteologic diagnosis, including DXA, can detect subclinical damage to „growing“ skeleton and decrease the serious morbidity of young individuals suffering from anorexia nervosa.

Key words: anorexia nervosa, bone health

Úvod

Mentálna anorexia (MA) je psychosomatické ochorenie s najvyššou morbiditou/mortalitou zo všetkých psychiatrických ochorení detského a adolescentného veku. Výskyt ochorenia je po dramatickom celosvetovom vzostupe koncom minulého storočia už ustálený a odhaduje sa na 0,3 – 1 % dospievajúcich dievčat. Pre anorexiu je typická „ženská triáda“, ktorú charakterizuje úbytok na hmotnosti až kachexia, nepravidelnosť menštruačného cyklu (anovulačná infertilita/amenorea) a kostné straty (osteopénia/osteoporóza).

Napriek tomu, že ochorenie je známe viac ako 300 rokov, zatiaľ niet laboratórneho testu, ktorý je patognomický pre mentálnu anorexiu. Dominujúcim klinickým príznakom pokročilej choroby je nápadné vychudnutie, ktoré sa rovná kostre pokrytej kožou. Ani takýto extrémny marasmus nedokáže zvrátiť závažnú poruchu príjmu potravy z chorobného strachu z tučnoty, lebo pacientky majú poruchu vnímania svojho tela a napriek nutričnej kachexii sa cítia byť tučné. Charakteristickým sprievodným javom je mentálna rigidita, obsesívne správanie a perfekcionizmus.

Aj keď amenorea nie je podľa najnovších diagnostických kritérií (DSM-5) nutná na stanovenie diagnózy, pre pacientky je typická menštruačná dysfunkcia s následnou oligo-ame-

noreou. Logicky nemôže byť príznakom u detí v premenarchálnom období, nedá sa hodnotiť ani u dievčat a žien, ktoré užívajú hormonálnu antikoncepciu.

Etiológia ochorenia nie je presne známa, predpokladá sa kombinácia genetických, neurobiologických a environmentálnych faktorov. V patogenéze sa uplatňuje celá séria zložitých adaptačných neurohormonálnych mechanizmov, ktoré slúžia na zachovanie bazálnej energetickej homeostázy pri dlhodobom hladovaní.

Mentálna anorexia a kostné zdravie

Z pohľadu kostného zdravia patria pacientky s MA k najohrozenejším skupinám medzi adolescentkami. Príčiny kostných strát sú multifaktoriálne. Najčastejším obdobím manifestácie mentálnej anorexie je adolescencia. V tomto veku sa tvorí 40 až 60 % objemu celkovej kostnej hmoty a vrcholí budovanie maximálnej kostnej hmoty (PBM) (1) (obrázok 1). Kosť „naberá“ na lineárnej dĺžke aj objeme, preto jej neadekvátna tvorba zásadne ovplyvňuje celkové kostné zdravie jedince. Veľké epidemiologické štúdie demonštrovali, že pacienti s mentálnou anorexiou nedosiahnu PBM, majú porušený lineárny rast kosti, nižšiu kostnú minerálnu densitu, či štruktúrové a mikroarchitektonické zmeny, ktoré sa s poruchou kostného obratu podieľajú na vysokom ri-

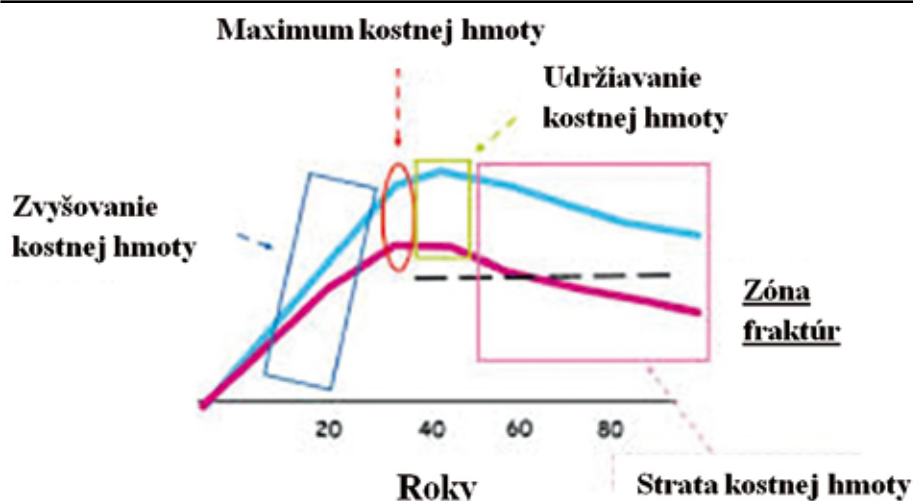
ziku zlomenín. K signifikantnému úbytku kostnej hmoty významne prispieva aj nutričná karencia, ako aj hormonálne adaptačné zmeny, ktoré vedú k zastaveniu rastu, oneskorenému nástupu a/alebo spomaleniu priebehu puberty, ako aj k poruchám kostného metabolizmu. Pri veľkom poklese hmotnosti prudko klesajú hodnoty gonadotropných hormónov. Hypogonadotropný hypogonadizmus navodí výrazný hypoestrogénny stav, ktorého závažnou komplikáciou je osteoporóza. Estrogény majú inhibičný vplyv na kostnú resorpciu. Zabraňujú proresorpčnému účinku viacerých látok, ako je napr. parathormón (PTH), tyreoidové hormóny, ťažké kovy, znižujú aktivitu RANKL (ligand receptorového aktivátora pre nukleárny faktor kappa-B) a inhibujú uvoľňovanie cytokínov z osteoblastov a periférnych monocytov. Nedostatok estrogénov spôsobuje nadmernú tvorbu inflamačných cytokínov IL-1, TNF-alfa a IL-6, ktoré tiež prispievajú ku kostným stratám (2). Na druhej strane, samotné podávanie estrogénov vo forme kombinovaných kontraceptív dievčatám s MA však BMD nezvyšuje, čo svedčí, že porucha kostného metabolizmu je multifaktoriálna (3).

Dôležitú úlohu v patogenéze zníženého kostného obratu u adolescentiek s MA má tiež rezistencia na rastový hormón s nízkou sekréciou inzulínu podobnému rastovému faktoru (IGF-1), ktorá vzniká pri dlhodobom hladovaní. Nízky IGF-1

Pediatr. prax, 2016, 17(4): 157–159

Obrázok 1. Modifikácia denzity kostného minerálu (BMD) v priebehu života.

Dosiahnutie vrcholu kostnej hmoty počas 2. – 3. dekády života, jej udržiavanie počas dospelosti a pokles po 5. dekáde života. Upravené podľa Greco et al. (1).



v období rastového špurtu výrazne prispieva k rozvoju osteoporózy. Mnohé štúdie u anorektických potvrdili pozitívnu koreláciu medzi nízkym IGF-1, markermi kostnej formácie a hodnotou denzity kostného minerálu (4, 5). Hormonálna dysregulácia a nízke IGF-1 tlmia diferenciáciu, proliferáciu a aktivitu osteoblastov a stimulujú apoptózu osteoblastov a osteocytov. Na druhej strane, zvýšená metabolická činnosť osteoklastov z deficitu estrogénov potencuje kostnú resorpciu. Ďalším negatívnym „osteopatickým“ faktorom je zvýšená tvorba kortizolu. Glukokortikoidy modulujú diferenciáciu a aktivitu kostných buniek. Znižujú viabilitu osteoblastov a osteocytov a naopak, stimulujú osteoklasty. Významne zasahujú aj do tvorby kolagénu. Optimálnu rovnováhu kostnej remodelácie a mineralizáciu kostného tkaniva narúšajú aj ďalšie zmeny neurohormonálneho profilu (znížený testosterón, leptín, inzulín, nízka nočná sekrécia oxytocínu, zvýšený PYY a adiponektín) (6), čo oslabuje silu a pevnosť kostného tkaniva. Kosti sa stávajú krehké a lámané. Preto neprekvapuje, že pacienti s MA čelia už v období dospievania niekoľkonásobnému riziku vertebrálnych aj nevertebrálnych fraktúr (7). Alarmujúci je najmä rapidný vzostup incidence zlomenín už krátko po stanovení diagnózy MA, na rozdiel od klasických „osteoporotických“ fraktúr, ktoré často vznikajú až mnoho rokov po diagnostikovaní osteoporózy (8).

Diagnostika kostných zmien pri MA

Hoci existujú viaceré vyšetrovacie metódy na hodnotenie denzity kostného minerálu, zlatý štandard v oblasti jej merania predstavuje **dvoj-energetická röntgenová absorpciometria (DXA)** (2), ktorú odporúča WHO na diagnostiku

osteoporózy. Využíva žiarenie o dvoch energetických hodnotách. Radičná expozícia je pri vyšetrení DXA veľmi malá (5 – 10 mSv), preto je jej použitie vhodné aj u detí. Pri vyšetrení sa meria obsah minerálu v kosti (bone mineral content – BMC) a plocha kosti (bone mineral area – BMA). BMD sa vyráta ako pomer obsahu minerálu kosti a plochy kosti ($BMD = BMC/BMA$). Výsledky DXA sa u detí na rozdiel od dospelých musia porovnávať so zdravými deťmi rovnakého veku a vyjadrujú sa ako Z-skóre BMD. Z tohto dôvodu je nezastupiteľná správna interpretácia výsledkov merania, ako aj dostupnosť validných referenčných hodnôt pre príslušný vek, pohlavie a etnikum.

Vzhľadom na vysoké riziko poruchy kostného metabolizmu pri mentálnej anorexii, u každého pacienta je indikované denzitometrické vyšetrenie pomocou DXA. Okrem toho celotelová denzitometria ponúka informácie aj o celkovom zložení tela (tuk a aktívna svalová hmot), čo je obzvlášť cenné v tejto skupine pacientov. Denzitometrické merania u pacientov s MA preukázali zníženú hustotu kosti (BMD), porušenie kostnú architektúru a skeletálnu silu. Osteoporóza postihuje až 40 % všetkých pacientov s MA a mierny pokles kostnej denzity je prítomný až u 92 % pacientok s MA. Hoci je zasiahnutá kortikálna aj trabekulárna časť skeletu, prevažuje poškodenie trabekulárnej „textúry“ kosti, ktorá je metabolicky aktívnejšia a má vyšší kostný obrat. Markantné zmeny sú najmä v driekovej oblasti chrbtice, keďže má vyšší podiel trabekulárnej kosti ako proximálna časť femuru, či celé telo.

K základným **laboratorným parametrom** (tabuľka 1), ktoré pomôžu odhaliť už subklinické kostné straty, patrí dôkladné vyšetrenie metabo-

Tabuľka 1. Laboratórne markery kostného metabolizmu

Základné	
■	Ca ²⁺
■	Ca, P, Mg, ALP, vitamín D, PTH, kreatinín, albumín
■	Homocysteín
■	Ca/kreatinín v moči
■	Odpad Ca, P a Mg v moči
Špecifické	
■	Osteokalcín (marker kostného obratu)
■	CTx – C-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ 1 (marker kostnej resorpcie)
■	PINP – sérový aminoterminálny propeptid prokolagénu typ I (marker kostnej formácie)

lizmu kalcia a fosforu (sérové koncentrácie vápnika, fosforu), alkalické fosfatázy (ALP), vitamínu D, PTH, odpad Ca a P v moči. V indikovaných prípadoch vyšetrujeme špecifické markery kostného obratu (osteokalcín), kostnej formácie (sérový aminoterminálny propeptid prokolagénu typ I (PINP 1), ako aj markery kostnej resorpcie – C-terminálny telopeptidový fragment kolagénu typ 1 (CTx). Interpretáciu osteomarkerov u detí však komplikuje nedostatok referenčných údajov pre jednotlivé vekové skupiny a tiež fakt, že hodnoty kostných markerov u detí (vrátane ALP) korelujú významnejšie s aktuálnou rýchlosťou rastu, ako so zmenou BMD (9). U mladých dievčat s MA sú signifikantne nižšie markery osteoformácie aj osteoresorpcie, na rozdiel od zdravých pubertálnych rovesníkov, ktorí majú fyziologicky zvýšený kostný obrat a novotvorbu skeletu (10). Pravidelné vyšetrovanie markerov kostného obratu je dôležité na sledovanie vývoja kostného metabolizmu a odhalenie subklinických kostných strát ešte skôr, ako sú priekazné na DXA. Včasná osteologická diagnostika vrátane denzitometrického vyšetrenia môže minimalizovať devastujúce poškodenie vyvíjajúceho sa skeletu a znížiť závažnú morbiditu mladých jedincov s mentálnou anorexiou.

Najdôležitejším predpokladom **zlepšenia kostného metabolizmu je liečba základného ochorenia**. Signifikančný nárast telesnej hmotnosti vedie u dospievajúcich dievčat k zvýšenej tvorbe kostnej hmoty už krátko po začatí realimentácie (11) paralelne so zvýšením kostnej resorpcie (10). Úlohou pediatra prvého kontaktu je včas rozpoznať ochorenie a odoslať pacientku na pracovisko, kde je poskytnutá adekvátna liečba. Diagnostika a terapia MA je však dlhodobá a náročná, vyžaduje multidisciplinárny prístup. Súčasťou odborného tímu je pediater, psychiater, psychológ a dietológ.

Realimentácia je nevyhnutný predpoklad nielen zlepšenia adaptačných hormonálnych zmien pri hladovaní, ale aj úspešnej psycho-

terapie. S nutričnou podporou sa obnovuje menštruačný cyklus a súčasne sa upravuje aj kostný metabolizmus. Hoci je prevalencia hypovitaminózy D u dievčat s MA nižšia v porovnaní s kontrolnou skupinou, jeho adekvátny príjem spolu s dostatočným množstvom vápnika je nevyhnutný na optimalizáciu BMD. Intenzívny alebo dlhotrvajúci výkon pri nízkej hmotnosti zvyšuje komplikácie hladovania a má negatívny vplyv aj na kostný metabolizmus. **Preto musí byť telesná aktivita u dievčat s MA regulovaná** v závislosti od stupňa kachexie a celkového zdravotného stavu, od rýchlosti realimentácie. Výsledky farmakologických intervencií sú kontroverzné. Samotné podávanie estrogénov vo forme perorálnej hormonálnej antikoncepcie nezvyšuje hodnotu denzity kostného minerálu. Liečba bisfosfonátmi u dospievajúcich a mladých žien v reprodukčnom veku vyvoláva obavy vzhľadom na ich extrémne dlhý polčas rozpadu. S použitím monoklonálnej protilátky proti RANKL sú u dievčat s MA malé skúsenosti. Pri dlhodobom pretrvávajúcom ochorení je vo fáze klinického skúšania podávanie transdermálnych estrogénov spolu s rekombinantným IGF-1 (12).

Prognóza ochorenia je stále vážna, vylieči sa iba 50 % pacientov. Pri proťahovanom priebehu ochorenia pretrvávajú nižšia hustota kostí aj po úprave hmotnosti, na rozdiel od zdravých rovesníkov, ktorí majú v tomto veku kontinuálne kostné prírastky. Prolongovaný priebeh choroby, časté relapsy s dramatickými výkyvmi hmotnosti sú aktuálnou medicínskou výzvou na hľadanie takých terapeutických stratégií, ktoré optimalizujú kostnú rezervu a potenciujú apozíciu kosti.

Literatúra

1. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. The pathophysiological basis of bone tissue alterations associated with eating disorders. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;3:1868–1883.
2. Payer J, Killinger Z. Osteoporóza. *Herba.* 2012;1–264.
3. Strokosch GR, Friedman AJ, Wu S-C, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health.* 2006;39(6):819–827.
4. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2883–2891.
5. Misra M, Miller KK, Bjornson J, et al. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5615–5623.

6. Lawson EA, Donoho D, Miller KK, et al. Hypercortisolemia Is Associated with Severity of Bone Loss and Depression in Hypothalamic Amenorrhea and Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4710–4716.
7. Vestergaard P, Emborg C, Støving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders-A nationwide register study. *Int J Eat Disord.* 2002;32(3):301–308.
8. Dede AD, Lyritis GP, Tournis S, Katraki Str M. Bone disease in anorexia nervosa. *Horm.* 2014;13(1):38–56.
9. Bayer M., Kutilek Š. Metabolická onemocnění skeletu u dětí. *Grada.* 2002;1–138.
10. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4489–4496.
11. Heer M, Mika C, Grzella I, Drummer C, Herpertz-Dahlmann B. Changes in bone turnover in patients with anorexia nervosa during eleven weeks of inpatient dietary treatment. *Clin Chem.* 2002;48(5):754–760.
12. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2430–2438.

MUDr. Ľubica Tichá, PhD.
I. detská klinika LF UK a DFNSP
Limbová 1, 833 40 Bratislava
ticha.lubica@gmail.com

