

Endokrinološki poremećaji u anoreksiji

mr. sc. Darko Kaštelan, prof. dr. sc. Mirko Koršić

Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC, Zagreb

Anoreksija nervoza psihosomatska je bolest koju karakteriziraju gubitak tjelesne mase (više od 15% očekivane za visinu i dob), poremećaj doživljaja vlastitog tijela, strah od debljanja, negiranje bolesti od strane bolesnika, te brojni endokrinološki poremećaji. Promjene u pojedinim hormonskim sustavima u bolesnika s anoreksijom nisu uzrok, već rezultat bolesti i u potpunosti se ispravljaju normalizacijom tjelesne težine

Anoreksija nervoza je psihosomatska bolest koju karakteriziraju gubitak tjelesne mase (više od 15% očekivane za visinu i dob), poremećaj doživljaja vlastitog tijela, strah od debljanja, negiranje bolesti od strane bolesnika, te brojni endokrinološki poremećaji, od kojih su najpoznatiji hiperkortizolizam, hipotalamički hipogonadizam, te poremećaj sekrecije vazopresina. Bolest zahvaća 0,5% žena, pretežno u dobi do 25 godina. Bolest se javlja i u muškaraca, no s deset puta manjom učestalošću.^{1,2}

Uzimanje hrane regulirano je aktivnošću u ventromedijalnom i lateralnom dijelu hipotalamusa, gdje se nalaze centar za sitost, odnosno centar za uzimanje hrane. Smanjena razina adrenalina u ventromedijalnom hipotalamusu povezana je s anorektičnim tipom ponašanja (smanjen unos hrane, ekscesivno vježbanje).

U bolesnika s anoreksijom nervozom nalaze se poremećene koncentracije serotonina, noradrenalina i dopamina. Nakon uzimanja hrane bogate ugljikohidratima organizam šećere prevodi u triptofan, koji je prekursor serotonina. Čini se da serotonin izaziva osjećaj sitosti. Rezultati na eksperimentalnim životinjama pokazali su da povećano oslobađanje serotonina u ventromedijalnom ili lateralnom dijelu hipotalamusa dovodi do prestanka uzimanja hrane i izgladnjivanja. Pretpostavlja se da je u bolesnika s anoreksijom nervozom nazočna preosjetljivost serotoninergičkih receptora, što ima za posljedicu smanjen unos hrane.

Neki gastrointestinalni hormoni, preko spinalnih i vagalnih živaca, također utječu na centralnu regulaciju apetita. Tako je u bolesnika s anoreksijom nervozom utvrđena povišena koncentracija vazoaktivnog intestinalnog polipeptida, te snižene koncentracije leptina, beta-endorfina, gastrina, kolekistokinina i somatostatina. Ovi rezultati ukazuju da poremećaj osovine mozak-crijevo može biti značajan čimbenik u regulaciji apetita kod bolesti hipotalamusa.

Iako su u bolesnika s anoreksijom nervozom nazočne promjene u gotovo cijelom endokrinom sustavu, klinički su možda najvažnije one na razini jajnika. Amenoreja zbog smanjenog lučenja gonadolibarina (GnRH) jedno je od glavnih obilježja ove bolesti. U 50% slučajeva poremećaji menstrualnog ciklusa prethode gubitku težine i drugim simptomima. Pulsni obrazac lučenja GnRH iz jezgara u hipotalamusu je izuzetno osjetljiv na stres, fizičku aktivnost i promjenu tjelesne težine, što sve zajedno pridonosi hipotalamičkoj etiologiji amenoreje. Odgovor LH i FSH na stimulaciju s LH-RH je u bolesnika s anoreksijom normalan, što potvrđuje da je hipogonadizam posljedica manjka LH-RH. Kao i u depresiji, poremećaj osi hipotalamus-hipofiza-gonade dijelom je povezan s hiperkortizolizmom. Naime, povećana razina CRH u anoreksiji inhibira sekreciju LH-RH putem povećanja sekrecije beta endorfina u *nucleus arcuatus*. Smanjena količina masnog tkiva udružena s gubitkom tjelesne težine u bolesnika s anoreksijom nervozom uzrok je sma-

njene koncentracije leptina, hormona koji ima permisivni utjecaj na oslobađanje GnRH. U većine bolesnika normalizacijom tjelesne težine ponovno se uspostavlja pulsatilnost lučenja GnRH.

Ghrelin, endogeni ligand za sekretagogni receptor za hormon rasta (GH), u bolesnika s anoreksijom nervozom je povišen. Osim što potiče lučenje hormona rasta, razina ovog peptida u direktnoj je vezi s uzimanjem hrane.³

Ispitivanje osovine GH-IGF (inzulinu sličan čimbenik rasta) u bolesnika s anoreksijom nervozom ukazalo je na povišene razine hormona rasta i proteina nosača za IGF (IGFBP-1 i IGFBP-2), te snižene koncentracije IGFBP-3, IGF-1 i proteinskog nosača za hormon rasta. Ovi podaci pokazuju da nutritivski deficit uzrokuje poremećaj osovine GH-IGF na razini GH receptora (*down regulacija*) odnosno na razini postreceptorskih poremećaja. Alteracija osovine GH-IGF je, uz proteinski deficit, najvjerojatniji uzrok sniženog rasta i nepostizanja genetski zadane visine u bolesnika s anoreksijom nervozom.⁴

Povišena razina kortizola u ovih bolesnika, uz izostanak karakteristične kliničke slike hiperkortizolizma, također je odraz poremećaja na razini hipotalamusa. Stanje hiperkortizolizma udruženo je s normalnom bazalnom razinom kortikotropina (ACTH) u plazmi, dok je odgovor ACTH na stimulaciju s CRH snižen, vjerojatno kao rezultat blokade visokim vrijednostima kortizola. Nešto veći porast kortizola u odnosu na ACTH nakon stimulacije s CRH upućuje na određeni stupanj hiperreaktivnosti nadbubrežnih žlijezda. Osim toga, u bolesnika s anoreksijom nervozom nalaze se i kvalitativne promjene u cirkadijalnom ritmu kortizola i leptina. Naime, u zdravih osoba razina leptina raste četiri sata prije kortizola, dok u bolesnika s anoreksijom kortizol raste prije leptina. Sve ove promjene su reverzibilne i korigiraju se porastom tjelesne težine.⁵

Rezultati ispitivanja funkcije štitnjače upućuju na tireoidnu bolest (*euthyroid sick syndrome*), koju obilježavaju različite abnormalnosti hormona štitnjače u osoba koje imaju zdravu štitnjaču, a boluju od neke druge bolesti. Nazočne su niskonormalne vrijednosti ukupnog i slobodnog tiroksina (T_4), smanjena razina trijodtironina (T_3), te povišena razina reverznog T_3 . Ovi nalazi upućuju na smanjenu perifernu konverziju T_4 u T_3 . Vrijednost tireotropina (TSH) obično je normalna ili blago snižena, a odgovor u TRH testu zakašnjeli, ali normalan. Ove promjene su dio neuroendokrinne reakcije na stres, a u funkciji su zaštite organizma.¹

Smanjena koncentracija katekolamina, kao odraz smanjenog tonusa simpatičkog živčanog sustava, također je karakterističan nalaz kod bolesnika s anoreksijom nervozom. Niske razine T_3 i katekolamina su uzrok bradikardije, koja se često nalazi kod ovih bolesnika, te sniženog bazalnog metabolizma, vjerojatno kao odgovor organizma na ekstremno smanjen kalorijski unos.

Bolesnici s anoreksijom imaju i poremećaj regulacije sekrecije arginin vazopresina (AVP). To se u prvom redu odnosi na neadekvatan odgovor AVP na osmotske stimuluse kao što je infuzija hipertonične otopine. U ovih se bolesnika nalazi niska bazalna razina AVP, uz subnormalan odgovor na porast serumske koncentracije natrija. Ovi poremećaji se vrlo sporo ispravljaju i mogu biti nazočni mjesecima nakon korekcije tjelesne težine.²

Anoreksiju nervozu gotovo redovito prati poremećaj metabolizma kosti. Mehanizmi nastanka osteopenije i osteoporoze višestruki su i uključuju deficit estrogena, višak glukokortikoida, malnutriciju i smanjen unos kalcija.^{6,7} Gubitak koštane mase proporcionalan je gubitku težine i trajanju bolesti, a većina ovih bolesnika ne uspijeva izgraditi genetski zadanu vršnu koštanu masu. Uprkos činjenici da je deficit estrogena jedan od glavnih uzroka niske koštane mase, primjena estrogena nije dala očekivane rezultate. Naime, više je studija pokazalo da nadomjesno liječenje estrogenima nije povećalo koštanu masu u ovih bolesnika, osim u onih čija je tjelesna masa manja od 70% idealne.⁸ Čini se da najbolji učinak na koštanu masu ima porast tjelesne težine.

Osnovne značajke kliničke slike i fizikalnog nalaza, kao i karakteristični endokrinološki poremećaji u bolesnika s anoreksijom nervozom, prikazani su u TABlici 1.

Zaključak

U bolesnika s anoreksijom nervozom nazočne su promjene u gotovo svim hormonskim sustavima. Ove promjene nisu uzrok, već rezultat bolesti i u potpunosti se ispravljaju normalizacijom tjelesne težine. **M**

LITERATURA

- Walsh BT. Eating disorders. U: Isselbacher KS i sur., ur. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17. izd. New York: McGraw-Hill, 1999; 1759.
- Sučić M, Božikov V. Poremećaji uzimanja hrane. U: Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. Interna medicina, 2. izd. Zagreb: Naprijed, 1997; 1444.
- Tolle V, Kadem M, Bluett-Pajot MT, i sur. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:109-16.
- Counts DR, Gwirtsman H, Carlsson LM, Lesum M, Cutler GB Jr. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:762.
- Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, i sur. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. N Engl J Med 1986; 314:1335.
- Kaštelan D, Giljević Z, Kušec V, Perković Z, Jelčić J, Aganović I, Koršić M. Mineralna gustoća kosti u bolesnika s anoreksijom nervosom. Knjiga sažetaka: 3. hrvatski endokrinološki kongres, 2003; 83.
- Csermely T, Halvax L, Schmidt E, i sur. Occurrence of osteopenia among adolescent girl with oligo/amenorrhea. Gynecol Endocrinol 2002; 16:99-105.
- Munoz MT, Morande G, Garcia-Centenera JA, Hervas F, Pozo J, Argente J. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa.
- Duraković Z, Duraković A, Koršić M. Changes of the correct Q-T interval in the electrocardiogram of patients with anorexia nervosa. Int J Cardiol. 1994; 45:115-20.

Tablica 1. Osnovne značajke bolesnika s anoreksijom nervozom

Klinička slika
Povećana osjetljivost na hladnoću
Gastrointestinalni simptomi: opstipacije, nadutost, osjećaj punoće nakon jela
Vrtoglavica i sinkopa
Amenoreja, smanjen libido, neplodnost
Poremećaj spavanja, rano buđenje
Fizikalni pregled
Retardacija rasta, nerazvijenost dojki (kod prepubertalne pojave bolesti)
Suha koža, lanugo dlačice na leđima, podlakticama i licu
Otečenost parotida i submandibularnih žlijezda
Erozije unutarnjih površina prednjih zubi (u bolesnika koji učestalo povraćaju)
Hipotermija, hladne okrajine
Bradikardija, ortostatska hipotenzija, aritmije
Periferni edemi
Slabost proksimalnih mišića
Poremećaji organskih sustava
Endokrinološki
Niska koncentracija LH, FSH i estradiola
Sindrom niskog T3
Blago povišena koncentracija kortizola
Povišena koncentracija hormona rasta
Niska koncentracija leptina
Kardiovaskularni
Poremećaji provođenja (prolongacija QT intervala)
Probavni
Zakasnjelo pražnjenje želuca
Smanjen motilitet crijeva
Akutna dilatacija želuca
Hematološki
Normocitna normokromna anemija
Leukopenija s relativnom limfocitozom
Trombocitopenija
Metabolički poremećaji
Hiperkolesterolemija
Hipofosfatemija
Dehidracija
Poremećaji elektrolita (hipokalemija i metabolička alkalozna prilikom povraćanja, metabolička acidoza, hiponatremija i hipokalemija prilikom uzimanja laksativa)
Ostalo
Osteopenija i osteoporoza
Povećanje moždanih komora, pseudoatrofija mozga