

# Vplyv mentálnej anorexie na kostný metabolizmus

## Effect of anorexia nervosa on bone metabolism

Alžbeta Čagalová<sup>1</sup>, Ľubica Tichá<sup>1</sup>, Zdenko Killinger<sup>2</sup>, Ľudmila Podracká<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Detská klinika LF UK a Národný ústav detských chorôb, Bratislava

<sup>2</sup>V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

✉ **MUDr. Alžbeta Čagalová** | alzbeta.cagalova@nudch.eu | www.fmed.uniba.sk | www.nudch.eu

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 18. 2. 2020

Accepted | Prijato po recenzii | Prijaté po recenzii 25. 6. 2020

### Abstrakt

Mentálna anorexia je tretie najčastejšie chronické ochorenie u adolescentných dievčat. Klinické symptómy sa rozvíjajú v období puberty, keď nutričná deprivácia s následnou hormonálnou dysreguláciou môžu narušiť modeláciu kostí s mikroarchitektonickými a štrukturálnymi zmenami a znížením denzity kostného minerálu. **Cieľ štúdie:** Hodnotiť kostný metabolizmus a hormonálne zmeny u pacientok s mentálnou anorexiou. **Pacienti a metódy:** 65 dievčat s mentálnou anorexiou vo veku 10–18 rokov sme rozdelili do 2 skupín: Z-skóre BMI > -2 SD (A) a Z-skóre BMI ≤ -2 SD (B); BMI = body mass index/index telesnej hmotnosti, SD – Standard Deviation/smerodajná odchýlka. V každej skupine sme hodnotili trvanie ochorenia a amenorey, indexy telesnej hmotnosti, hormonálny profil a parametre kostného metabolizmu. Pomocou duálnej röntgenovej absorpciometrie sme vyšetrili denzitu kostného minerálu. Výsledky sme spracovali pomocou matematicko-štatistických metód. **Výsledky:** V skupine s nižšou hmotnosťou (B) boli signifikantne nižšie sérové koncentrácie fosforu, gonadotropínov (LH, FSH), estradiolu a IGF1 a vyššia sérová koncentrácia kortizolu, ako aj signifikantne vyššia kalciiúria. Marker kostnej formácie (PINP1), ako aj marker kostného obratu – osteokalcín boli signifikantne nižšie u chudších dievčat, kým marker kostnej resorpcie – CTx sa medzi skupinami nelíšil. Denzita kostného minerálu ≤ -2 SD bola u 14 (21,5 %) anorektičiek. Prediktorom nízkej denzity v oblasti lumbálnej chrbtice bolo trvanie sekundárnej amenorey. **Záver:** Nutričná karencia pri mentálnej anorexii alteruje neuroendokrinné mechanizmy, ktoré negatívne vplyvajú na kostné tkanivo a poukazujú na jedinečný osteopatický stav pri mentálnej anorexii u adolescentiek.

**Kľúčové slová:** denzita kostného minerálu – deti – hormóny – kostný metabolizmus – mentálna anorexia

### Abstract

**Introduction:** Anorexia nervosa is the third most common chronic illness in adolescent girls. Clinical symptoms develop most frequently during sexual maturity. It is a period, when deprivation of nutrients with hormonal dysregulation can disrupt bone formation with microarchitectonic and structural changes and decrease bone mineral density. **Objective:** The aim of this study was to evaluate bone metabolism and hormonal changes in girls with anorexia nervosa. **Patients and methods:** There were 65 girls with anorexia nervosa between 10–18 years of age enrolled in this study. We divided the patients into 2 groups: Z-score BMI > -2 SD (A), Z-score BMI ≤ -2 SD (B). We evaluated disease and amenorrhea duration, body mass index, hormonal profile and bone metabolism parameters. We examined the bone mineral density using dual X-ray absorptiometry. The results were evaluated using mathematical – statistical methods. **Results:** In the lower weight group (B) were significantly lower serum concentration of phosphorus, gonadotropins (LH, FSH), estradiol and IGF-1 and higher serum cortisol concentration, as well as significantly higher calciuria. Bone formation markers (PINP 1) as well as bone turnover marker – osteocalcin were significantly lower in girls with Z-score BMI ≤ -2 SD, while bone resorption marker – CTx did not differ between groups. Bone mineral density was decreased in 14 (21.5 %) of anorectic girls. Predictor of low spinal bone mineral density was dura-

tion of secondary amenorrhea. **Conclusion:** Nutritional deficiency in anorexia nervosa alters neuroendocrine pathways that negatively affect bone tissue and suggest a unique osteopathic condition in anorexia nervosa patients.

**Key words:** anorexia nervosa – bone metabolism – bone mineral density – children – hormones

## Úvod

Mentálna anorexia (MA) je závažné psychosomatické ochorenie sprevádzané vysokou morbiditou a mortalitou. Podľa epidemiologických štúdií je prevalencia ochorenia medzi mladými ženami v západoeurópskych krajinách od 0,3 % do 0,5 % [1]. Predpokladá sa, že skutočná prevalencia mentálnej anorexie je oveľa vyššia, pretože mnohé prípady zostávajú skryté a nediagnosticskované. Ochorenie vzniká v období puberty a adolescencie (bimodálna distribúcia s maximom vo veku 13–14 rokov a 17–18 rokov) [2]. K charakteristickým prejavom reštrikčného typu MA, ktorý prevláda u adolescentov, patrí hmotnostný úbytok v dôsledku aktívneho odmietania potravy, intenzívny strach z tučnosti, ktorý neustupuje ani po poklese hmotnosti a skreslené vnímanie obrazu vlastného tela (tab. 1) [3].

Dlhodobá nutričná karentácia vedie k celkovej alterácii organizmu a je spojená so závažnými zdravotnými komplikáciami. Dôsledkom adaptívnej reakcie organizmu na nízky energetický prísun sú dysregulačné zmeny v neuroendokrinných dráhach. Hypogonadotropný hypogonadizmus, relatívna hyperkortizolémia, rezistencia na rastový hormón (GH – growth hormone), nízke koncentrácie inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1 – insulin like growth factor 1), či poruchy tyreotropnej osi sú prítomné takmer u všetkých anorektických pacientov. Drvivá väčšina adaptívnych neurohormonálnych zmien negatívne ovplyvňuje formáciu kosti a zvyšuje osteoresorpciu, čo má za následok neprimerane nízku densitu kostného minerálu a poruchu mikroarchitektúry kostí.

Dospievanie je kritické obdobie pre vývoj a metabolizmus skeletu. V adolescencii dochádza k mohutnej tvorbe kostnej hmoty a narušenie osteoformačných procesov v prudko rastúcom skelete spôsobí, že sa optimálne maximum nedosiahne. Znížená densita kostného minerálu je veľmi častou komplikáciou mentálnej anorexie a môže pretrvávať dokonca aj po zlepšení stravovacích návykov a adekvátnom hmotnostnom prírastku [4]. Podľa prierezových denzitometrických štúdií až polovica adolescen-

tiiek s MA má Z-skóre denzity kostného minerálu (BMD – bone mineral density) v oblasti lumbálnej chrbtice menej ako -1 SD a až 21 % z nich má nízku densitu (Z-skóre BMD  $\leq$  -2 SD) [5].

Cieľom našej prierezovej štúdie bolo analyzovať auxologické a hormonálne parametre a laboratórne ukazovatele kostného metabolizmu vo veľkej kohorte dievčat s mentálnou anorexiou a zhodnotiť ich vzťah k denzite kostného minerálu.

## Pacienti a metódy

Súbor tvorí 65 dievčat s mentálnou anorexiou, ktoré boli hospitalizované na Detskej klinike LF UK a NÚDCH v Bratislave v rokoch 2015–2019. Diagnózu sme stanovili podľa Diagnostického a štatistického manuálu duševných porúch, 5. vydanie [3]. Všetky pacientky boli v akútnom štádiu ochorenia. Pacientky s chronickým ochorením alebo liečbou, ktorá by mohla ovplyvniť laboratórne výsledky a kostný metabolizmus, sme zo štúdie vylúčili.

Anamnestické a klinické údaje sme získali pri prijatí na kliniku, v čase stanovenia diagnózy. U každej probandky sme vyhodnotili vek a aktuálnu telesnú hmotnosť pri diagnostikovaní ochorenia, dĺžku trvania ochorenia pred hospitalizáciou, nástup menarche a trvanie amenorey. Za vznik ochorenia sme považovali obdobie, keď pacientka v čase najvyššej dosiahnutej telesnej hmotnosti začala cielene chudnúť.

U každej pacientky sme vypočítali hmotnostný úbytok (kg) a deficit hmotnosti (%) oproti ideálnej hmotnosti vzhľadom k výške, a Z-skóre BMI pre daný vek a pohlavie (SD) [6]. Podľa hodnôt Z-skóre BMI sme rozdelili pacientky do 2 skupín: skupina A: BMI SD > -2 SD, n = 32; skupina B: BMI SD  $\leq$  -2 SD, n = 33 dievčat.

Vzorky krvi sa odoberali nalačno medzi 6. a 7. hodinou ráno. V jarných a letných mesiacoch roka sa odobralo 57 % vzoriek, 43 % vzoriek v jesennom a zimnom období. V sére sme vyšetrili koncentrácie vápnika, fosforu a alkalického fosfatázy rutinnými laboratórnymi metódami.

**Tab. 1 | Diagnostické kritériá pre mentálnu anorexiu [3]**

pretrvávajúce obmedzenie energetického príjmu, ktoré vedie k signifikantne nízkej telesnej hmotnosti pre dané pohlavie, vek, vývoj a fyzické zdravie; výrazne nízka hmotnosť sa definuje ako hmotnosť nižšia ako minimálna normálna alebo pre deti a dospievajúcich ako tá, ktorá je menšia, ako je očakávaná

intenzívny strach z nárastu telesnej hmotnosti a tučnosti, alebo pretrvávajúce správanie, ktoré bráni hmotnostnému prírastku napriek výrazne nízkej hmotnosti

porucha vnímania vlastného tela – hmotnosti, veľkosti a tvaru, perzistujúca neschopnosť rozlíšiť závažnosť súčasnej nízkej telesnej hmotnosti

Z hormonálneho profilu sme chemiluminiscenčnými metódami vyšetrili estradiol, luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH), kortizol, 25-OH vitamín D, intaktný parathormón (iPTH), rastový hormón (GH) a inzulínu podobný rastový faktor (IGF1). Osteokalcín, aminoterminálny propeptid prokolagénu typ 1 (P1PN) a C-terminálny telopeptid kolagénu (CTX) v sére sa analyzovali imunochemicky. Urinárny index kalcium/kreatinín sme vypočítali z pomeru koncentrácie kalcia a kreatinínu v jednorázovej vzorke raného moču, kalciiúriu sme vyšetrovali z 24-hodinového zbieraného moču.

### Meranie denzity kostného minerálu

Denzitometrické vyšetrenie kostí sa realizovalo metódou duálnej röntgenovej absorpciometrie (DXA – dual X-ray absorptiometry) na prístroji Hologic, Inc. Horizon QDR. Denzita kostného minerálu sa hodnotila v oblasti lumbálnej chrbtice (L1-L4), celého tela a celého tela bez zachytenia lebky (TBLH – total body less head). Vo výsledkoch sme hodnotili denzitu kostného minerálu (BMD – bone mineral density). Výsledky BMD sme porovnali s referenčnými hodnotami a vyjadrili ako Z-skóre (SD) pre pohlavie a vek. Za zníženú plošnú denzitu kostného minerálu u detí a adolescentov sa podľa konsenzu Medzinárodnej spoločnosti klinickej denzitometrie (International Society of Clinical Densitometry) z roku 2007 považuje Z-skóre BMD  $\leq -2$  SD [7]. Pomocou celotelovej denzitometrie sme stanovili telesnú kompozíciu – percento telesného tuku (%), hmotu tuku (fat mass, kg) a svalovú hmotu (lean mass, kg).

### Štatistické spracovanie

Získané údaje sme spracovali použitím štatistického softvéru IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), verzia 23. Normálna distribúcia dát sa overila Shapirovom-Wilkovým testom. Klinické a biochemické dáta, hormonálny profil, denzita kostného minerálu a zloženie tela sa analyzovali Studentovým t-testom

pre parametre s normálnou distribúciou, resp. Mannovým-Whitneyovým U-testom, ak údaje nemali normálnu distribúciu. Závislosti medzi nameranými parametrami sme počítali Pearsonovou lineárnou koreláciou alebo Spearmanovým koeficientom korelácie, ak dáta nemali normálnu distribúciu. Výsledky sú prezentované ako priemerná hodnota  $\pm$  smerodajná odchýlka. Za štatisticky významnú sme považovali hladinu  $p < 0,05$ .

## Výsledky

### Auxologické parametre

Priemerný vek probandiek v čase stanovenia diagnózy bol  $14,7 \pm 0,3$  rokov (rozmedzie 10,2–18,7 rokov). Klinické symptómy anorexie sa manifestovali v priemere  $12,9 \pm 1,3$  mesiacov (rozmedzie 3–48,5 mesiacov) pred hospitalizáciou. Amenorea (vynechanie  $> 3$  menštruačných cyklov po sebe) bola prítomná u všetkých 65 dievčat (primárna amenorea  $n = 21$ , z čoho v predpubertálnom štádiu bolo 8 dievčat, sekundárna amenorea  $n = 44$ ).

Porovnanie veku, trvania ochorenia, amenorey a auxologických parametrov v skupine A a B uvádza **tab. 2**. Pacientky s väčším hmotnostným úbytkom (Z-skóre BMI  $\leq -2$  SD – skupina B,  $n = 33$ ) boli staršie, ako pacientky v skupine A ( $p < 0,05$ ). Skupiny sa nelíšili dĺžkou trvania ochorenia a amenorey, ani telesnou výškou probandiek ( $p = ns$ ).

### Biochemické parametre

Dievčatá v skupine B mali signifikantne nižšie koncentrácie fosforu a alkalickéj fosfatázy a signifikantne vyššiu kalciiúriu ako dievčatá v skupine A ( $p < 0,05$ ), **tab. 3**. Priemerné koncentrácie 25-OH vitamínu D sa v oboch skupinách významne nelíšili ( $p = 0,4$ ).

### Hormonálny profil

Hoci dievčatá v skupine B boli staršie, mali signifikantne nižšie koncentrácie LH, FSH a estradiolu ako mladšie diev-

**Tab. 2 | Porovnanie anamnestických a auxologických parametrov**

parameter	skupina A BMI $> -2$ SD, $n = 32$	skupina B BMI $\leq -2$ SD, $n = 33$	p-hodnota
vek (rok)	$13,9 \pm 2,7$	$15,4 \pm 1,6$	$< 0,05$
trvanie ochorenia (mesiace)	$13,1 \pm 10,2$	$12,7 \pm 10,2$	ns
trvanie sekundárnej amenorey (mesiace)	$11,5 \pm 9$	$11,4 \pm 9,9$	ns
hmotnosť pri diagnóze (kg)	$41 \pm 9,5$	$36,6 \pm 4,5$	$< 0,05$
deficit hmotnosti (%)	$17 \pm 7,5$	$30 \pm 6,7$	$< 0,05$
úbytok hmotnosti od vzniku ochorenia (kg)	$10,7 \pm 8,6$	$14,5 \pm 6,9$	$< 0,05$
výška pri diagnóze (cm)	$160,5 \pm 12,5$	$162,5 \pm 7,4$	ns
Z-skóre výšky pri diagnóze (SD)	$0,3 \pm 1,2$	$0 \pm 1,1$	ns

čatá v skupine A ( $p < 0,05$ ), **tab. 3**. Pacientky s nižším BMI mali signifikantne vyššiu kortizolémiu ( $p < 0,05$ ), nižšie hodnoty IGF1 ( $p = 0,05$ ), ale rozdiel v GH medzi skupinami nebol signifikantný ( $p = 0,4$ ). Priemerné hodnoty iPTH sa v skupinách významne nelíšili ( $p = 0,12$ ).

### Špecifické markery kostného metabolizmu

Dievčatá s BMI SD  $\leq -2$  SD mali signifikantne nižší osteokalcín a P1NP v porovnaní s mladšími dievčatami s BMI SD  $> -2$  SD ( $p > 0,05$ ). Hodnoty CTx sa medzi analyzovanými skupinami nelíšili ( $p = 0,88$ ) (**tab. 3**).

### Telesná kompozícia a denzita kostného minerálu

Dievčatá v skupine B mali signifikantne nižšiu tukovú hmotu a percento tuku ( $p < 0,05$ ), **tab. 4**, a vyšší úbytok

hmotnosti od vzniku ochorenia (**tab. 2**) ako aj signifikantne nižšie Z-skóre BMD v oblasti lumbálnej chrbtice ( $p < 0,05$ ), **tab. 4**. Z-skóre BMD v celotelovom meraní a BMD TBLH boli v oboch skupinách porovnateľné ( $p = 0,2$  a  $p = 0,8$ ). Napriek tomu v celej kohorte pacientov malo až 44,6 % ( $n=29$ ) Z-skóre BMD  $\leq -1$  SD aspoň v jednej z meraných oblastí, z nich dokonca 14 probandiek (21,5 %) malo nízku denzitu (Z-skóre BMD  $\leq -2$  SD). V lumbálnej oblasti malo Z-skóre BMD  $\leq -2$  SD 10 dievčat (15,4 %).

### Korelačná analýza

Korelačnú analýzu sme zistili pozitívnu asociáciu medzi trvaním amenorey a dĺžkou ochorenia ( $\rho = 0,440$ ;  $p < 0,05$ ). IGF1 negatívne koreloval s CTx ( $\rho = -0,381$ ;

**Tab. 3 | Porovnanie biochemických a hormonálnych parametrov a špecifických markerov kostného metabolizmu v skupine A: BMI  $> -2$  SD, n = 32 a skupine B: BMI  $\leq -2$  SD, n = 33**

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	$p < 0,05$
ALP ( $\mu$ kat/l)	1,3 $\pm$ 0,6	1 $\pm$ 0,4	$p < 0,05$
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	$p < 0,05$
iPTH (ng/l)	34,4 $\pm$ 14	29 $\pm$ 8,8	ns
25-OH vit D (ng/ml)	30,3 $\pm$ 10,9	32,6 $\pm$ 9,7	ns
estradiol (ng/l)	16,2 $\pm$ 10,2	11 $\pm$ 4	$p < 0,05$
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	$p < 0,05$
kortizol (nmol/l)	440,1 $\pm$ 173,1	512 $\pm$ 121,4	$p < 0,05$
IGF1 ( $\mu$ g/l)	161,4 $\pm$ 78,9	123,9 $\pm$ 47,8	$p = 0,05$
GH (mIU/l)	9 $\pm$ 9,3	14,4 $\pm$ 18,5	ns
osteokalcín (ng/ml)	37,14 $\pm$ 27,82	22,2 $\pm$ 29,8	$p < 0,05$
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

**Tab. 4 | Porovnanie telesnej kompozície a denzity kostného minerálu v skupine A: BMI  $> -2$  SD, n = 32 a skupine B: BMI  $\leq -2$  SD, n = 33**

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 TBLH (SD)	-0,5 $\pm$ 0,9	-0,6 $\pm$ 1,5	ns
tuková hmotu (kg)	9,9 $\pm$ 3,3	7,3 $\pm$ 2,8	$p < 0,05$
množstvo tuku (%)	24,1 $\pm$ 5,4	20,2 $\pm$ 7	$p < 0,05$
svalová hmotu (kg)	29,2 $\pm$ 6,4	28,1 $\pm$ 3,6	ns

$p < 0,05$ ) a kortizol negatívne koreloval s osteokalcínom ( $\rho = -0,270$ ;  $p < 0,05$ ).

Z-skóre BMD v oblasti lumbálnej chrbtice negatívne korelovalo s trvaním sekundárnej amenorey ( $\rho = -0,356$ ;  $p < 0,05$ ), pozitívne so Z-skóre BMI SD ( $r = 0,383$ ,  $p < 0,05$ ) a 25-OH vitamínom D ( $r = 0,325$ ,  $p < 0,05$ ), graf. Z-skóre BMD TBLH pozitívne asociovalo s IGF1 ( $\rho = 0,364$ ;  $p < 0,05$ ).

## Diskusia

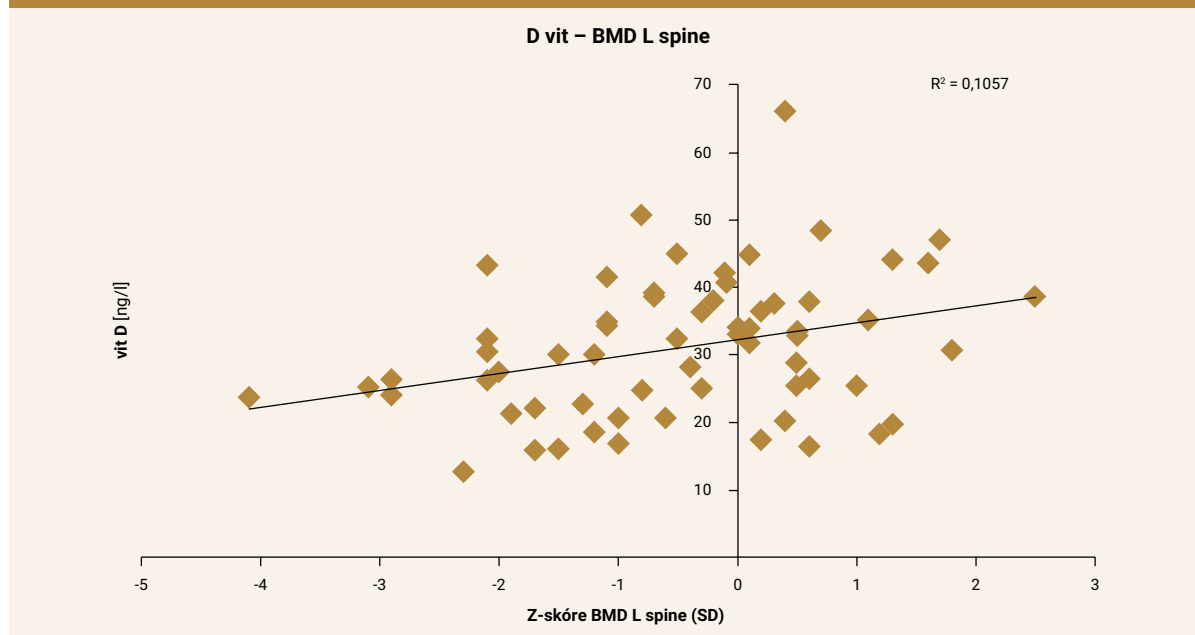
Hlavným symptómom mentálnej anorexie je cieľené znižovanie telesnej hmotnosti systematickým aktívnym odmietaním príjmu potravy. Až 50 % probandiek z analyzovaného súboru malo pri diagnostikovaní ochorenia Z-skóre BMI  $\leq -2$  SD, čo zodpovedá ťažkému nedostatku telesnej hmotnosti – kachexii. Obmedzovanie stravy, malnutričia a dlhotrvajúca karencia stavebných živín nevyhnutných pre adekvátnu tvorbu a optimálnu štruktúru kostí, ako sú vápnik, fosfor, horčík a vitamín D, majú za následok poruchu fyziologického vývoja dieťaťa. Závažná nutričná karencia a výrazný deficit telesnej hmotnosti vyvolávajú početné sekundárne neuroendokrinné zmeny.

Pacientky s nižším BMI a nižším objemom tukovej hmoty mali nižšie sérové koncentrácie gonadotropínov a estradiolu. V dôsledku podvýživy sa znižuje pulzná sekrecia gonadotropín uvoľňujúceho hormónu v hypotalame a klesá vylučovanie LH a FSH. Anorekticky majú sekrečnú krivku gonadotropínov ako v predpubertálnom období alebo v období včasnej puberty. Nedos-

tatočná stimulácia LH bráni adekvátnemu vzostupu gonadálnych hormónov a vedie k hypotalamickej hypogonadálnej amenorei [1]. V súlade so závermi prierezovej štúdie autorov Misra et al sme preukázali, že trvanie sekundárnej amenorey s hypogonadizmom markantne zhoršujú kostný metabolizmus a môžu predikovať nízku densitu kostného minerálu pri anorexii [8]. Estrogény majú dôležitú úlohu v homeostáze skeletu, najmä pre svoj anabolický efekt na kost'. Inhibujú uvoľňovanie proinflatórných cytokínov a zvýšením osteoprotegerínu tlmia aktivitu RANKL (ligand receptorového aktivátora pre nukleárny faktor  $\kappa$ -B), čím sa znižuje osteoklastami sprostredkovaná kostná resorpcia. Z klinických pozorovaní vyplynulo, že deficit estrogénov má negatívny účinok najmä na trabekulárnu kosť a zodpovedá za 3–5% úbytok kostnej hmoty za rok [9]. Je zaujímavé, že u žien s MA sa kosť „správa“ inak ako pri ostatných stavoch s deficitom estrogénov, keď je selektívne porušená iba osteoresorpcia. To potvrdzuje aj signifikantne nižšia koncentrácia estradiolu v skupine našich pacientok s nižšou hmotnosťou. Koncentrácia osteoresorpčného markeru (CTX) sa v skupinách nelíšila.

Dôležitým hormonálnym determinantom nízkej kostnej denzity pri MA je deficit IGF1. Sérové koncentrácie IGF1 sú priamym ukazovateľom nutričného statusu jedinca. Aj v našej kohorte koncentrácie IGF1 úmerne klesali s deficitom BMI a telesného tuku napriek tomu, že sekrecia IGF1 v období adolescencie vrcholí a klesajúci trend nadobúda až v dospelosti. IGF1 podporuje lineárny

Graf | Závislosť medzi sérovými koncentraciami 25-OH vitamínu D a BMD lumbálnej chrbtice



L-spine – lumbálna chrbtica

rast kosti najmä ovplyvňovaním diferenciácie a proliferácie chondrocytov na rastovej platničke, ako aj tvorbu periosteálnej formácie a rast kortikálnej kosti [10]. Markantný deficit IGF1 a porucha výživy determinujú nízku formáciu kostí [11], čo potvrdzujú aj naše denzitometrické dáta a nález nižšej denzity kostného minerálu asociovanej s nízkym IGF1. Na nízky kostný obrat a poruchu dynamickej rovnováhy v kostnom obrať v našom súbore poukazujú aj signifikantne nižšie markery kostnej formácie (ALP, P1NP) a kostného obratu (osteokalcín) v skupine dievčat s väčšou stratou hmotnosti. Subklinické kostné straty tak vznikajú už v pubertálnom období so zníženou akumuláciou kostného minerálu [5]. Ukazovateľ osteoresorpcie (CTx) sa v jednotlivých skupinách nelíšil, na rozdiel od iných štúdií [12,13]. Tieto nálezy sú v kontraste s fyziologickými procesmi remodelácie kostí u zdravých adolescentných rovesníkov [13].

Relatívny nadbytok sekrécie kortizolu u našich pacientok je konštantným sprievodným nálezom pri MA. Hlavnými prediktormi kortizolémie je nutričný stav, glykémia a inzulín [14]. Hypoglykémia a hypoinzulínémia pri MA stimuluje vylučovanie kortizolu na udržanie euglykémie prostredníctvom glukoneogenézy. Hyperkortizolémia prispieva k zníženiu denzity kostného minerálu viacerými mechanizmami. Kortizol stimuluje osteoklastami sprostredkovanú kostnú resorpciu, inhibuje proliferáciu, diferenciáciu a aktivitu osteoblastov a podporuje apotózu osteocytov. V súlade s inými autormi sme zistili inverznú závislosť medzi koncentráciou kortizolu a markerom kostného obratu (osteokalcín) [14]. Inými slovami, čím bol vyšší kortizol, tým bola nižšia osteoformácia.

Nízka denzita kostného minerálu u našich chorých korešpondovala aj s hypovitaminózou D. Hoci primerané hodnoty vitamínu D sa v skupinách nelíšili, až 43 % pacientok z celej kohorty malo insuficienciu 25-OH vitamínu D (25-OH vitamín D < 30 ng/ml) a 14 % dievčat stredný deficit vitamínu D (25-OH vitamín D < 20 mg/ml) [15].

Hypovitaminóza D spolu s hyperkortizolémiou prispieva k negatívnej kalciovej bilanci a spoločne znižujú absorpciu vápnika črevom. Okrem toho kortizol zvyšuje jeho exkréciu močom [16]. Anorektičky s nižšou hmotnosťou mali signifikantne vyššiu kalciiúriu ako dievčatá s relatívne vyššou telesnou hmotnosťou, dôkazom čoho je aj vyššia kortizolémia v tejto skupine pacientok. Podobne aj Audí et al uvádza v prierezovej štúdiu u 73 adolescentných anorektičiek s aktívnym ochorením (BMI < -1 SD, amenorea > 3 mesiace) signifikantne vyššiu kalciiúriu a kalcium/kreatinínový index v porovnaní s pacientkami s hmotnosťou > -1 SD a pravidelným menštruačným cyklom [17].

Oblasť lumbálnej chrbtice je najvhodnejším miestom na monitorovanie skeletálnych zmien pri MA [18]. Trabekulárna kosť v lumbálnej oblasti je metabolicky aktívnej-

šia a citlivejšie reaguje na zmeny ako kortikálna kosť [19]. Signifikantne nižšia denzita kostného minerálu u našich nutrične horších dievčat potvrdzuje predominantné postihnutie trabekulárnej kosti pri nutričnom deficite. Za dôležité zistenie považujeme nález nižšej kostnej denzity u takmer štvrtiny dievčat, čo korešponduje s publikovanými údajmi iných autorov [5,20].

Relevantné hodnotenie osteomarkerov, ako aj hormónov je náročné, keďže ich sérové koncentrácie sa menia v priebehu puberty [21]. Pre ich vyššiu validitu je potrebné posudzovať markery so zreteľom na pohlavný vývin podľa Tannera. U anorektičiek s charakteristickým hypoestrogénnym stavom je interpretácia ešte zložitejšia, preto Soyka et al odporúčajú opierať sa o kostný vek [5]. Limitáciou našej práce je nehodnotenie špecifických kostných markerov podľa kostného veku.

Výsledky našej štúdie s analýzou nutričných, endokrinných, biochemických a denzitometrických ukazovateľov vo veľkej kohorte anorektičiek dopĺňajú patofyziologický obraz o jedinečnom osteopatickom stave pri mentálnej anorexii v adolescencii.

## Záver

Porucha kostného metabolizmu je častou komplikáciou mentálnej anorexie u adolescentných dievčat. Závažná nutričná karencia spôsobuje dysreguláciu neuroendokrinných dráh a poruchu rovnováhy medzi osteoformačnými a osteoresorpčnými procesmi. Znížená osteoformačná aktivita so suboptimálnym maximom kostnej hmoty a zníženou denzitou kostného minerálu môžu viesť k rozvoju osteoporózy a zvýšenému riziku netraumatických fraktúr vo včasnej dospelosti.

*Práca bola podporená grantom VEGA V-17-016-00 a MZ SR 2018/36-LFUK-10.*

## Literatúra

1. Tichá L, Payer J, Killinger Z et al. Porucha kostného metabolizmu pri mentálnej anorexii. [Impaired bone metabolism in anorexia nervosa]. Čes-Slov Pediat 2016; 71(5-6): 287-292.
2. Tichá L, Hornová J, Birčák J. Mentálna anorexia a jej dôsledky v pediatickej praxi. Pediatr Prax 2009; 10(2): 81-83.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association Publishing: Washington, DC. 2013. ISBN 978-0-89042-555-8.
4. Tichá L, Payer J, Killinger Z et al. Liečebné stratégie na optimalizáciu kostného metabolizmu pri mentálnej anorexii. Čes-Slov Pediat 2017; 72(4): 223-227.
5. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL et al. The Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism in Female Adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(12): 4489-4496. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.12.6207>.
6. Ševčíková L, Hamade J, Nováková J et al. Rast a vývojové trendy slovenských detí a mládeže za posledných 10 rokov. In: Ághová L. Životné podmienky a zdravie. Úrad verejného zdravotníctva SR: Bratislava 2004: 192-207. ISBN 80-7159-146-7.

7. Baim S, Leonard MB, Bianchi ML et al. Position Statement Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Desitom* 2008; 11(1): 75–91. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2007.12.007>>.
8. Misra M, Aggarwal A, Miller K et al. Effects of Anorexia Nervosa on Clinical, Hematologic, Biochemical, and Bone Density Parameters in Community-Dwelling Adolescent Girls. *Pediatrics* 2004; 114(6): 1574–1583. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-0540>>.
9. Mehler PS, Andersen AE. *Eating Disorders: A Guide to Medical Care and Complications*. 2nd ed. Johns Hopkins University Press: Baltimore 2010: 144–155. ISBN 10: 0801893690.
10. Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 432: 44–55. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.09.017>>.
11. Soyka LA, Misra M, Frenchman A et al. Abnormal Bone Mineral Accrual in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4177–4185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2001-011889>>.
12. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(4): 324–332. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF03347094>>.
13. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman FR et al. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res* 1990; 14(10): 1664–1671. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.10.1664>>.
14. Misra M, Miller K, Almazan C et al. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0723>>.
15. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1911–1930. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>>.
16. Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV et al. Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr* 1993; 123(2): 326–331. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81714-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81714-7)>.
17. Audí L, Vargás DM, Gussinyé M et al. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51(4): 497–504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200204000-00016>>.
18. Salisbury JJ, Mitchell JE. Bone mineral density and anorexia nervosa in women. *Am J Psychiatry* 1991; 148(6): 768–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1176/ajp.148.6.768>>.
19. Payer J, Dimová N, Killinger Z et al. Kostná denzita u pacientok s mentálnou anorexiou. *Čes slov Psychiatr* 1997; 93: 189–192.
20. Castro J, Lázaro L, Pons F et al. Predictors of Bone Mineral Density Reduction in Adolescents With Anorexia Nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(11): 1365–1370. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/00004583-200011000-00010>>.
21. Blumsohn A, Hannon R, Erate R et al. Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty. *Clin Endocrinol* 1994; 40(5): 663–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03019.x>>.