

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Bone metabolism in anorexia nervosa. Literature review

Živilė Zemeckaitė¹, Paulius Sėdžius¹, Silvija Bartašiūnaitė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder characterized by altered body image, persistent food restriction and low body weight. Anorexia nervosa is associated with multiple medical complications and comorbidities, the most common of which is significant loss of bone mass. The low bone mass in AN is due to an uncoupling of bone formation and bone resorption, which is the result of hormonal adaptations aimed at decreasing energy expenditure during periods of low energy intake. Anorexia nervosa is associated with a greatly increased risk of bone fracture throughout the lifetime of patients (up to 57% of all women who've been diagnosed with AN have suffered a bone fracture at least once). The foremost cause for this is decreased bone tissue density. Pathogenesis and effects of AN on bone tissue as well as possible methods of treatment are discussed within this article.

Keywords: Anorexia nervosa, bone mineral density, bone metabolism.

Kaulinio audinio pokyčiai sergant nervine anoreksija: literatūros apžvalga

Živilė Zemeckaitė¹, Paulius Sėdžius¹, Silvija Bartašiūnaitė¹

¹ Medicinos akademija, Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Nervinė anoreksija (NA) - tai psichinis sutrikimas, kuriam būdinga pakitęs kūno vaizdas, nuolatinis maisto ribojimas ir dėl to mažėjantis kūno svoris. Nervinė anoreksija yra susijusi su daugeliu medicininių komplikacijų ir gretutinių ligų, iš kurių dažniausiai pasireiškia reikšmingas kaulų masės sumažėjimas. Mažą kaulų masę, sergant NA, lemia sutrikusi pusiausvyra tarp kaulų formavimosi ir reabsorbcijos procesų. Nervinė anoreksija siejama su tris kartus padidėjusia lūžių rizika viso gyvenimo metu. O net iki 57 proc. moterų, kurioms diagnozuota NA, bent kartą savo gyvenime susilaužo nors vieną kaulą. Didžiąją šios rizikos dalį lemia sumažėjęs kaulų mineralų tankis (KMT). Straipsnyje aptariami šios klinikinės būklės ypatumai, svarbiausi patogeneziniai veiksniai, NA poveikio kauliniam audiniui vertinimas ir galimi gydymo metodai.

Raktažodžiai: nervinė anoreksija, kaulų mineralinis tankis, kaulų metabolizmas

Santrumpos: NA - nervinė anoreksija, KMT - kaulų mineralinis tankis, IGF-1 - į insuliną panašus augimo faktorius 1, DHEA - dehidroepiandrosteronas, FGF21 - fibroblastų augimo faktorius 21

Įvadas

Nervinė anoreksija – tai psichinis sutrikimas, kai pacientas sąmoningai mažina ir/ar palaiko mažą kūno svorį. Šis sutrikimas yra susijęs su specifine psichopatologija, kuriai būdinga nuolatinė sustorėjimo baimė, pasireiškianti kaip įkyri pervertinimo idėja. Pacientai sau nusistato žemą kūno svorio slenkstį. Ligos metu taip pat paprastai pasireiškia įvairaus sunkumo mitybos nepakankamumas su antriniais endokrininiais ir metaboliniais pokyčiais bei kūno funkcionavimo sutrikimais. Simptomai pasireiškia griežtos dietos pasirinkimu, perdėtu sportavimu, vėmimo ir žarnyno valymo sukėlimu bei apetitą slopinančių medikamentų ir diuretikų vartojimu [1-3].

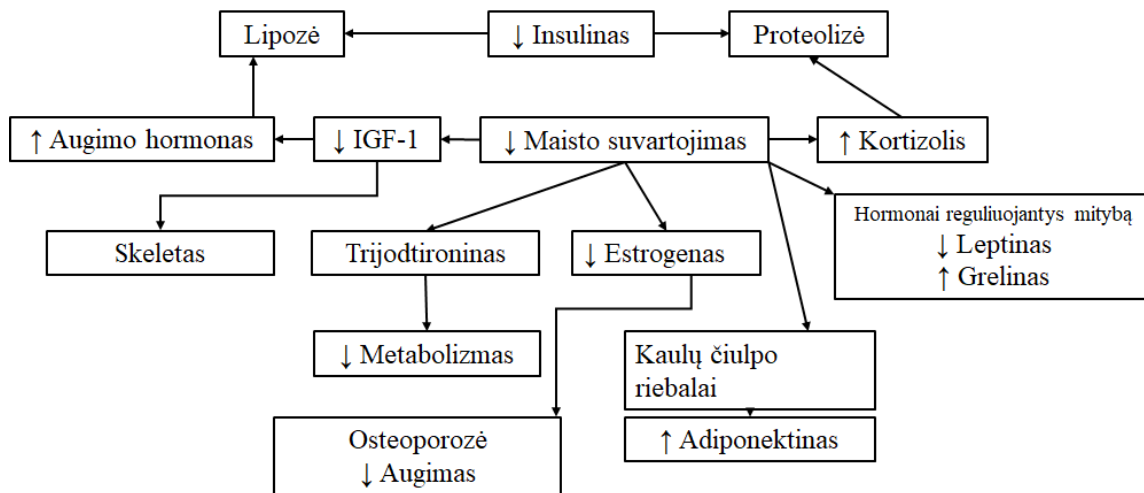
Šia liga dažniausia serga moterys, o viso gyvenimo paplitimas siekia 2,2 proc. [4]. Vyrų taip pat serga NA, tačiau ligos paplitimas jų tarpe iki 10 kartų mažesnis [2]. Liga dažniausiai pasireiškia paauglystėje, tačiau ilgalaikis nervinės anoreksijos pasveikimo rodiklis yra mažas. Tik 50–60 proc. moterų, sergančių nervine anoreksija, pasveiksta vertinant jų būklę praėjus dviem dešimtmečiams po pradinės diagnozės, todėl liga taip pat paplitusi ir tarp vyresnio amžiaus žmonių [4,5]. Nervinė anoreksija yra susijusi su daugeliu medicininių komplikacijų ir

gretutinių ligų, iš kurių dažniausiai pasireiškia reikšmingas kaulų masės sumažėjimas [3].

Patogenezė

Patofiziologiniai mechanizmai, susiję su kaulų apykaitos pokyčiais sergant NA, susideda iš daugelio skirtingų veiksnių ir jų sąveikos. Patogenezėje svarbūs ir tarpusavyje susiję įvairūs mechanizmai, įskaitant estrogeno trūkumą, augimo hormono ir IGF-1 metabolizmo sutrikimus, hiperkorticismą, vitamino D trūkumą, riebalinio audinio apykaitos sutrikimus (leptino, adiponektino apykaitos pokyčius) ir veiksnius, susijusius su adipocitų/osteoblastų diferenciacija, pvz., preadipocitų faktorių-1 (Pref-1). Kadangi osteoblastų ir adipocitų ląstelės yra iš tos pačios ląstelių linijos, dėl osteoblastų diferenciacijos sumažėjimo pirmtakai, veikiami prekursorių, virsta osteoblastais [6].

Įvairūs kiti veiksniai taip pat įtakoja KMT sumažėjimą: nepakankama mityba, hipogonadizmas, įgytas atsparumas augimo hormonui (GH), pernelyg didelis fizinis krūvis ir hiperkortizolemija ir kt. Šių veiksnių sąryšis pateikiamas žemiau esančioje schemoje [6,7]:



1 schema. Kaulų apykaitos pokyčiais sergant NA.

Kaulų persitvarkymas - dinamiškas procesas, kuris susideda iš kaulinio audinio reabsorbcijos ir sintezės, būtinas sveikų kaulų išlaikymui. Pacientams, kurie serga nervine anoreksija ir turi pakitusią kūno kompoziciją, sutrinka kaulinio audinio apykaita: kaulinis audinys agresyviau reabsorbuojamas, tuo pačiu sumažėjus kaulinio audinio formavimuisi. Jaunų moterų kaulų mineralų tankis (KMT) priklauso nuo normalaus kūno svorio, riebalų ląstelių masės ir raumenų jėgos. Nervine anoreksija sergančių pacientų riebalų atsargos yra išseiktos, o tai yra labai svarbu, nes normaliai menstruacijų funkcijai reikalinga ne mažiau 10 proc. viso kūno masės riebalų ląstelių masė. Kai NA sergančioms pacientėms pasireiškia amenorėja, estrogeno-progesterono trūkumas vaidina svarbų

vaidmenį sutrikusiame kaulų formavime ir skatinant kaulų rezorbciją. Šis disbalansas prisideda prie reikšmingo kaulų praradimo, pasireiškiančio nervinės anoreksijos metu. Be to, kortizolio sekrecijos perteklius, žemas IGF-1 lygis ir žemas testosterono kiekis taip pat nustatomi tiems, kurie serga nervine anoreksija. Mažas IGF-1 kiekis sumažina osteokalcino kiekį ir sukelia kaulų auginimo ląstelių osteoblastų anomalijas. Šis žemas IGF-1 lygis, priešingai nei aukštas, paprastai būdingas normaliems paaugliams, yra pagrindinis nepakankamo kaulų formavimosi veiksnys tiems, kurie serga nervine anoreksija [8,9]

Taip pat vystantis kaulų pokyčiams svarbus ir kitų potencialių mediatorių vaidmuo, jie plačiau aprašomi žemiau esančioje lentelėje [4,10].

Hormonai ar kiti potencialūs mediatoriai	Pokytis, sergant NA	Sąsaja su kauliniu audiniu, sergant NA
IGF - 1	Sumažėjęs dėl rezistentiškumo augimo hormonui	Mažesnis IGF - 1 kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT
Estrogenas	Sumažėjęs dėl hipogonadotropinio hipogonadizmo	Amenorėjos trukmė siejama su sumažėjusiu KMT
Testosteronas	Sumažėjęs	Mažesnis testosterono kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT ir sutrikusia kaulų mikroarchitektūra
Kortizolis	Padidėjęs	Didesnis kortizolio kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT ir sumažėjusiu kaulų formavimosi markerių kiekiu
DHEA	Sumažėjęs	Mažesnis DHEA kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT ir padidėjusiu kaulų rezorbcijos markerių kiekiu
FGF21	Sumažėjęs/ nežymiai pakitęs	Mažesnis FGF21 kiekis siejamas su sutrikusia kaulų mikroarchitektūra
Leptinas	Sumažėjęs	Mažesnis leptino kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT ir sutrikusia kaulų mikroarchitektūra
Grelinas	Padidėjęs	Baziniai grelino kiekiai atvirkščiai proporcingi KMT pokyčiams
Oksitocinas	Sumažėjęs	Mažesnis oksitocino kiekis siejamas su

		sumažėjusiu KMT
Preadipocitų faktorius-1	Padidėjęs	Didesnis preadipocitų faktoriaus - 1 kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT
Kaulų čiulpų riebalai	Padidėję	Didesnis kaulų čiulpų riebalinio audinio kiekis siejamas su sumažėjusiu KMT

1 lentelė. Hormonų ir kitų mediatorių poveikis kauliniam audiniui

Nervinės anoreksijos poveikio kauliniam audiniui vertinimas

1. Kaulų mineralinis tankis

Kaulų masę apibūdina kaulinio audinio mineralinių medžiagų kiekis kaule, jis matuojamas gramais ir vadinamas kaulų mineralų kiekiu. Padalijus jį iš tiriamojo asmens kaulo tūrio arba ploto, gaunamas dydis – vadinamas KMT, kuris šiuo metu yra vienintelis kiekybinis rodiklis, objektyviai ir tiksliai nusakantis kaulų masę. KMT vertinamas atliekant osteodensitometriją dvisrautės rentgenoabsorbcionometrijos (DXA) metodu. DXA metodu nustatytas tiriamojo kaulų mineralų tankį, gautas dydis lyginamas su standartine norma ir apskaičiuojami du rodikliai – T ir Z lygmenys. T lygmuo – tiriamojo KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo maksimalaus jaunų, sveikų tos pačios lyties asmenų KMT vidurkio. Z lygmuo – tiriamojo KMT nuokrypis, išreikštas standartinių nuokrypių skaičiumi, nuo to paties amžiaus ir lyties sveikų asmenų KMT vidurkio. Tarptautinės klinikinės osteodensitometrijos draugijos (angl. International Society for Clinical Densitometry, ISCD) siūlomos rekomendacijos KMT pokyčiams vertinti pagal Z lygmenį: kai Z lygmuo > -2,0, KMT atitinka to amžiaus ribas; kai Z lygmuo ≤ -2,0, KMT mažesnis nei turėtų būti to amžiaus žmogui arba sumažėjęs KMT [11].

Sergančių NA paauglių KMT yra ženkliai sumažėjęs lyginant jų Z lygmens reikšmes su sveikais bendraamžiais. Net iki 50 proc. mergaičių, kurios serga NA, Z lygmuo nustatymas žemesnis nei -1,0 bent vienoje kūno vietoje, o 11 proc. sergančiųjų rastas Z lygmuo yra žemesnis nei -2,0. Nors apie vaikus, kurie serga NA, duomenų yra mažiau nei apie sergancias merginas, turimi tyrimai atskleidžia dar ryškesnį KMT sumažėjimą: iki 70 proc. vaikų, kurie serga NA, bent vienoje vietoje buvo nustatytas Z lygmuo mažesnis nei -1,0 [12].

2. Kaulinio audinio mikroarchitektūra ir jėga

Be sumažėjusio KMT, NA sergantiems asmenims taip pat sutrinka ir kaulų mikroarchitektūra. Asmenų,

sergančių nervine anoreksija, kaulų trabekulinis tūris ir trabekulės storis yra mažesni, o trabekulinis atsiskyrimas yra didesnis nei kontrolinėje grupėje, net jei abiejose grupėse išmatuotas KMT nesiskiria. Sutrikusi kaulų mikroarchitektūra kelia susirūpinimą dėl lūžių rizikos, nepriklausomai nuo žemo KMT [12]. Be šių pokyčių, suaugusiesiems, sergantiems nervine anoreksija, pastebėtas sumažėjęs trabekulių skaičius ir sumažėjęs kaulo žievės storis [13]. Kaulų mikroarchitektūros tyrimai asmenims, sergantiems NA, rodo, kad ši liga veikia tiek žievinį, tiek trabekulinį kaulus; kaulų žievės plotas ir storis sumažėja, padidėja žievės poringumas ir trabekulinis atsiskyrimas, taip pat mažėja kaulų stiprumo įverčiai lyginant juos su sveikų asmenų įverčiais [14].

3. Kaulų čiulpų riebalai

Kaulų čiulpų riebalų sudėtis vis labiau pripažįstama svarbi bendrai kaulų kokybei palaikyti [15]. Kaulų čiulpų tyrimai, atlikti NA sergantiems asmenims, parodo, jog NA sergantieji turi padidėjusį kaulų čiulpų riebalų kiekį. Svarbu tai, kad padidėjęs kaulų čiulpų riebalų kiekis atvirkščiai koreliuoja su KMT, tokie duomenys gauti ištyrus juos keliose skirtingose skeleto vietose [16]. 2014 metais atliktame tyrime nustatyta, kad nors moterų, kurios serga NA, bendras kaulų čiulpų riebalų kiekis ir yra didesnis, tačiau lyginant su kontroline normalaus svorio grupe, kaulų čiulpų riebalų sudėtis yra pakankamai panaši [17].

4. Kaulinio audinio persitvarkymo markeriai

Surogatiniai (arba biocheminiai) kaulų apykaitos žymekliai rodo kaulų formavimosi ir rezorbcijos greitį. Dažniausiai aptariami kaulų formavimosi žymenys yra osteokalcinas, kaulams specifinė šarminė fosfatazė ir N tipo galinis 1 tipo prokolageno propeptidas (P1NP), o kaulų rezorbcijos žymekliai - deoksipiridinolinas, C-telopeptidas ir N-telopeptidas. Nustatyta, kad NA sergantys paaugliai turi sumažėjusius tiek kaulų formavimosi, tiek kaulų rezorbcijos markerius, o NA sergantys suaugę turi sumažėjusius kaulų formavimosi žymenis, bet padidėjusius rezorbcijos markerius, o tai rodo sutrikusį

kaulinio audinio persitvarkymo procesą, kurio pasekoje sumažėja KMT [18].

Paaugliams, sergantiems anoreksija, kaulų formavimosi ir rezorbcijos žymenų lygis yra žemesnis nei kontrolinės grupės asmenų su normaliu kūno svorio, o tai rodo kaulų apykaitos bei persitvarkymo sulėtėjimą sergant NA. Sveikiems paaugliams, priešingai nei sergantiems NA, ypač ankstesniame brendimo laikotarpyje, būdinga padidėję kaulų apykaitos žymenys dėl aktyviai vykstančių kaulinio audinio persitvarkymo procesų [12].

Gydymo galimybės

Didžiausi iššūkiai atstatant kaulų masę pacientams, kurie serga NA, yra chroninis ligos pobūdis, trūkumas patvirtintų ilgalaikių terapijų ir tai, jog sumažėjęs kaulų tankis gali išlikti ilgai po sėkmingo anoreksijos gydymo. 50–60 proc. moterų prireikia dešimtmečių atsigauti po anoreksijos, tad ilgą laiką net po sėkmingo psichiatrinio gydymo vis dar išlieka kaulų lūžių bei kitų traumų rizika. Žemiau apžvelgiami įvairioje literatūroje aprašyti farmakologinės terapijos būdai, kuriuos galima taikyti kaulų išretėjimui esant anoreksijai gydyti, tačiau efektyviausias ilgalaikis būdas susitvarkyti su kaulų praradėjimu yra pačios nervinės anoreksijos gydymas [10].

Su visais sergančiais NA asmenimis turėtų dirbti tikslinė specialistų komanda, kurią minimaliai sudarytų psichoterapeutas ar psichiatras, dietologas ir bendros praktikos gydytojas, išmanantis mitybos sutrikimus. Visos pastangos turi būti nukreiptos į suvartojamo maisto karingumą optimizavimą siekiant paskatinti kūno masės augimą ir menstruacinio ciklo atstatymą. Pagal poreikį psichoterapeutas gali taikyti kognityvinę elgesio terapiją bei kitokius terapijos būdus, pavyzdžiui, įtraukiant paciento šeimą [19].

1. Svorio bei menstruacinio ciklo atstatymas

Aukščiausias prioritetas gydant pacientus su NA yra jų kūno masės atstatymas. Deja, anoreksija yra ilgai trunkanti liga su dažnai neigiama prognoze. Ją apsunkinantys faktoriai - ilga trukmė, vyresnis amžius ligos pradžioje, ilgalaikis ir didelio laipsnio svorio praradimas [20].

2. Fizinis aktyvumas

Mechaninė apkrova turi bendrą teigiamą poveikį kaulams sveikiems asmenims, tačiau Misra ir Klubanski 2011 m. atliktas tyrimas parodė, kad moterys sergančios anoreksija, atlikinėjantios nedidelio fizinio krūvio pratimus, turėjo mažesnę KMT nei grupė,

kurioje asmenys nesportavo. Pasveikus nuo anoreksijos pastebėtas priešingas poveikis - grupė gaunanti sunkesnius fizinius krūvius pasižymėjo aukštesniu KMT. Taigi, teigiamas fizinio pratimų poveikis prarandamas sergant nervine anoreksija ir stebimas tik pasveikus [12,21].

3. Pakaitinė estrogenų terapija

Merginoms ir moterims sergančioms anoreksija su lydinčia vidutinio sunkumo amenoreja būdingas sumažėjęs estrogeno lygis. Normalus estrogeno kiekis organizme būtinas kaulo prieaugiui paauglystės laikotarpiu ir reikalingas norint išvengti kaulų masės praradimo suaugus. Tai paaiškinama tuo, kad estrogenas paprastai inhibuoja kaulo audinio rezorbciją ir gali skatinti kaulų formavimąsi, padidinti KMT [18].

Peroraliniai kontraceptikai neefektyvūs siekiant padidinti kaulų tankį NA sergančiuose moteryse tikėtina dėl IGF-1 mažinančio etinilestradiolio poveikio [22]. Per odą vartojamas 17-beta-estradiolis priešingai rodo gerus rezultatus didinant stuburo ir dubens kaulų tankį jaunuose pacientuose per 18 mėnesių laikotarpį lyginant su kontroline grupe [23].

4. Pakaitinė testosterono terapija

Testosterono kiekis pas jaunas sergančias NA pacientus lyginant su kontroline tyrimo grupe yra sumažėjęs. Testosteronas kaip ir estrogenas inhibuoja kaulų audinio rezorbciją. Jis pasižymi tiesioginiu kauliniu anaboliniu poveikiu bei dalyvauja estradiolio aromatizacijoje [18]. Pradiniai, metus trukę, testosterono terapijos bandymai (įvedant testosterono mažomis dozėmis per pleistrus) parodė, kad ši strategija nėra efektyvi siekiant didinti kaulų tankį suaugusioms moterims, kurios serga nervine anoreksija [24].

5. Pakaitinė DHEA terapija

Peroralinė 18 mėnesių pakaitinė DHEA terapija taikoma kartu su kombinuotu peroraliniu estrogeno-progesterono preparatu sėkmingai palaiko KMT Z rodiklį paauglėms ir jaunoms merginoms, tačiau nepatartina izoliuota terapija vien šiuo preparatu [22,25].

6. Pakaitinė rekombinantinio žmonių (rh) IGF-1 terapija

Paaugliai ir jaunimas, kurie serga NA, pasižymi sumažėjusiu IGF-1 kiekiu, o tai koreliuoja su surogatinių kaulų formavimosi markerių sumažėjimu

bei žemesniu KMT [18]. Tyrimai parodė, kad paodinės RhIGF-1 injekcijos du kartus per dieną kartu su peroraliniu estrogeno-progesterono kontraceptiku padidina stuburo bei klubo kaulų tankį pas suaugusias moteris per 9 mėnesių laikotarpį (lyginant su kontroline grupe) [26].

7. Bisfosfonatai

Bisfosfonatai inhibuoja osteoklastinę kaulų rezorbciją - 35 mg rizedronato peroralinės dozės vartojamos kartą per savaitę metus anot tyrimų padidina KMT stubure proc. ir klubuose 2 proc. pas suaugusias pacientes su padidėjusiu kaulų rezorbcijos markerių kiekiu. Tačiau paaugliai su anoreksija turi sumažėjusi kaulų atsinaujinimo markerių kiekį, todėl nėra aišku ar taikant šią terapiją duotų rezultatų su jaunesniais NA pacientais [12]. Pavyzdžiui vienas tyrimas neparodė jokio KMT padidėjimo stubure bei šlaunikaulio kaklelyje pas mergaites sergančias anoreksija, kurios gaudavo alendronatą lyginant su placebo [27].

8. Kalcio bei vitamino D papildai

KMT rodiklio normalizavimui būtini kalcis bei vitaminas D. Tačiau pacientai su anoreksija paprastai gauna pakankamai kalcio bei vitamino D, kadangi yra linkę vartoti didesnius maisto papildų kiekius. Atitinkamai tyrimai parodė, kad tik 2 proc. anoreksija sergančių pacientų turėjo kalcio bei vitamino D trūkumą, o tarp kontrolinės grupės šis rodiklis siekė net 24 proc.. Patartina anoreksija sergantiems pacientams, kurie negauna pakankamo kiekio šių medžiagų skirti 1200 mg kalcio ir 600–800 IU vitamino D [12].

9. Menatetrenonas

Vitaminas K stimuliuoja osteoblastų veiklą skatindamas osteocalcino karboksilinimą. Menatetrenonas yra vitamino K analogas, kuris veikia tokiu pat principu. Metų trukmės 19 jaunų moterų su anoreksija tyrimas parodė, kad gydymas menatetrenonu sumažino KMT praradimą 4 proc. (2.9 proc. KMT deficitas prieš 6.9 proc. KMT deficitą kontrolinėje grupėje). Tačiau tyrimo autoriai pabrėžia, kad reikalingi labiau ilgalaikiai tyrimai, kad suprasti pilną menatetrenono poveikį kaulų sveikatai [28].

10. Teriparatidas

Žinoma, kad teriparatidas pasižymi tiesiamu poveikiu KMT atžvilgiu moterims po menopauzės. Taip pat yra duomenų, kad pusmečio trukmės

teriparatido kursas padidina stuburo kaulų KMT vyresnėms moterims sergančias NA. Tai pirmą priemonę su kuria pavyko pasiekti tokio teigiamo KMT pokyčio nagrinėjamoje amžiaus grupėje per ganėtinai trumpą 6 mėnesių laikotarpį, tačiau yra duomenų apie teriparatido sukeltas gyvūnų osteosarkomas testavimo metu. Atitinkamai nerekomenduojama taikyti gydymo teriparatidu asmenims, turintiems polinkį osteosarkomų formavimuisi (pvz., vaikams su atviromis epifizėmis, asmenims su nepaaiškinamais šarminė fosfatazės pokyčiais, sergantiems Pedžeto liga, žmonėms, kuriems buvo taikoma išorinė ar implantinė kaulų spinduliuotės terapija) [29].

11. Leptinas

Pastebėta sąsaja tarp KMT ir leptino koncentracijos organizme. Tai atveria galimybes išvystyti dar vieną galimą terapiją kaulų masei atstatyti, tačiau trūksta duomenų apie leptino poveikį pacientams su NA. Anot vieno tyrimo pacientėms kenčiančioms nuo hipotalaminės amenorėjos sukeltos perdėtu fiziniu aktyvumu, leptino terapija leido padidinti kaulo formavimosi markerių (BSAP ir osteocalcino) kiekį [30]. Kitas analogiškas tyrimas parodė juosmens stuburo KMT padidėjimą nuo 4 proc. iki 6 proc. [31], tačiau pastebėtas nežymus svorio praradimas leptino terapijos metu [30,31]. Tai gali būti rimta priežastis atsisakyti leptino terapijos NA sergančių pacientų atveju, kadangi prioritetas gydant tokius pacientus yra bendras kūno masės prieaugis.

Išvados

1. Sergant nervine anoreksija sutrinka kaulinio audinio apykaita: kaulinis audinys agresyviau reabsorbuojamas, tuo pačiu sumažėjus kaulinio audinio formavimuisi. Ligos metu ir net pasveikus, stebima padidėjusi lūžių rizika.
2. Sutrikusią kaulinio audinio apykaitą galime įvertinti nustatydami KMT, kaulų čiulpų riebalų kiekį, kaulinio audinio persitvarkymo markerius ir įvertindami kaulinio audinio mikroarchitektūrą ir jėgą.
3. Literatūroje aprašomi įvairūs farmakologinės terapijos būdai, kuriuos galima taikyti kaulų išretėjimui esant anoreksijai gydyti, tačiau efektyviausias ilgalaikis būdas susitvarkyti su kaulų apykaitos sutrikimu yra pačios nervinės anoreksijos gydymas.

Literatūra

1. Frank GKW, Shott ME, DeGuzman MC. Recent advances in understanding anorexia nervosa. *F1000Res* 2019; 8:F1000 Faculty Rev-504. doi:10.12688/f1000research.17789.1
2. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol* 2017; 51(2): 205-218. doi: 10.12740/PP/64580
3. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165(5): 561-6. doi: 10.1001/archinte.165.5.561
4. Fazeli PK, Klibanski A. Effects of Anorexia Nervosa on Bone Metabolism. *Endocr Rev* 2018; 39(6): 895-910. doi:10.1210/er.2018-00063
5. Eddy KT, Tabri N, Thomas JJ, Murray HB, Keshaviah A, Hastings E, Edkins K, Krishna M, Herzog DB, Keel PK, Franko DL. Recovery From Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa at 22-Year Follow-Up. *J Clin Psychiatry* 2017; 78(2): 184-189. doi: 10.4088/JCP.15m10393
6. Legroux I, Cortet B. Factors influencing bone loss in anorexia nervosa: assessment and therapeutic options. *RMD Open* 2019; 5(2): e001009. doi:10.1136/rmdopen-2019-001009
7. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7: 91-99. doi.org/10.1007/s11154-006-9005-1
8. Philip S. Mehler, Barbara S. Cleary, Jennifer L. Gaudiani. Osteoporosis in Anorexia Nervosa. *Eating Disorders* 2011; 19(2): 194-202. doi: 10.1080/10640266.2011.551636
9. Legroux-Gérot I, Vignau J, Biver E, *et al.* Anorexia nervosa, osteoporosis and circulating leptin: the missing link. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1715-1722. doi.org/10.1007/s00198-009-1120-x
10. Fazeli PK. Low bone mineral density in anorexia nervosa: Treatments and challenges. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2019; 17(2): 65-76. doi:10.1007/s12018-019-09260-4
11. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, Downs RW. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(8): 3651-3655. doi:10.1210/jc.2004-0124
12. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011; 18(6): 376-382. doi:10.1097/MED.0b013e32834b4bdc
13. Milos G, Spindler A, Rügsegger P, Seifert B, Mühlebach S, Uebelhart D, Häuselmann HJ. Cortical and trabecular bone density and structure in anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 2005; 16(7): 783-90. doi:10.1007/s00198-004-1759-2
14. Singhal V, Tulsiani S, Campoverde KJ, *et al.* Impaired bone strength estimates at the distal tibia and its determinants in adolescents with anorexia nervosa. *Bone* 2018; 106: 61-68. doi:10.1016/j.bone.2017.07.009
15. Ecklund K, Vajapeyam S, Mulkern RV, *et al.* Bone marrow fat content in 70 adolescent girls with anorexia nervosa: Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy assessment. *Pediatr Radiol* 2017; 47(8): 952-962. doi:10.1007/s00247-017-3856-3
16. Bredella MA, Fazeli PK, Miller KK, *et al.* Increased bone marrow fat in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6): 2129-2136. doi:10.1210/jc.2008-2532
17. Bredella MA, Fazeli PK, Daley SM, *et al.* Marrow fat composition in anorexia nervosa. *Bone* 2014; 66: 199-204. doi:10.1016/j.bone.2014.06.014
18. Robinson L, Micali N, Misra M. Eating disorders and bone metabolism in women. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29(4): 488-496. doi:10.1097/MOP.0000000000000508
19. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol* 2014; 221(3): 163-176. doi:10.1530/JOE-14-0039
20. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord* 2008; 41(3): 284-7. doi: 10.1002/eat.20501
21. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, Coté P, Hawker GA. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci*

- Sports Exerc 2011; 43(5): 755-63
doi: 10.1249/MSS.0b013e3181ff3961
22. DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ, LeBoff MS, Gordon CM. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa?. *J Bone Miner Res* 2014; 29(1): 151-157
doi:10.1002/jbmr.2005
23. Misra M, Katzman D, Miller KK, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 2011; 26(10): 2430-2438
doi:10.1002/jbmr.447
24. Miller KK, Meenaghan E, Lawson EA, et al. Effects of risedronate and low-dose transdermal testosterone on bone mineral density in women with anorexia nervosa: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 2081-2088
doi:10.1210/jc.2011-0380
25. Divasta AD, Feldman HA, Giancaterino C, Rosen CJ, Leboff MS, Gordon CM. The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. *Metabolism* 2012; 61(7): 1010-1020
doi:10.1016/j.metabol.2011.11.016
26. 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): 2883-91
doi: 10.1210/jcem.87.6.8574
27. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J, Hertz S, Shenker IR. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3179-85
doi: 10.1210/jc.2004-1659
28. Steinman J, Shibli-Rahhal A. Anorexia Nervosa and Osteoporosis: Pathophysiology and Treatment. *J Bone Metab* 2019; 26(3): 133-143
doi:10.11005/jbm.2019.26.3.133
29. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, Herzog DB, Misra M, Lee H, Finkelstein JS, Bouxsein ML, Klibanski A. Teriparatide increases bone formation and bone mineral density in adult women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(4): 1322-9
doi: 10.1210/jc.2013-4105
30. Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, Karalis A, Mantzoros CS. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004; 351(10): 987-97
doi: 10.1056/NEJMoa040388
31. Sienkiewicz E, Magkos F, Aronis KN, Brinkoetter M, Chamberland JP, Chou S, Arampatzi KM, Gao C, Koniaris A, Mantzoros CS. Long-term metreleptin treatment increases bone mineral density and content at the lumbar spine of lean hypoleptinemic women. *Metabolism* 2011; 60(9): 1211-21
doi: 10.1016/j.metabol.2011.05.016