

Śmiertelność w grupie pacjentów z jadłowstrętem psychicznym z ekstremalnie niskim BMI – implikacje dysfunkcji układu pokarmowego i endokrynnego

Mortality in extremely low BMI anorexia nervosa patients – implications of gastrointestinal and endocrine system dysfunction

Monika Suszko¹, Jacek Sobocki¹, Christian Imieliński²

¹ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP, Klinika Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego

² Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP, Zakład Seksuologii Medycznej i Psychoterapii

Summary

Anorexia nervosa is a chronic disease classified as an eating disorder. It has a multifactorial aetiology and should be treated by a multidisciplinary team of specialists. Anorexia has many signs and symptoms, and usually affects young women. The complex clinical picture of anorexia is formed by numerous somatic and psychological symptoms. A high risk of mortality is associated with complications in all organs and systems. Body mass index (BMI) is an indicator in the diagnosis of anorexia, and BMI <15 kg/m² defines an extreme state in a patient. Data from a literature review and clinical practice show that a BMI <10 kg/m² is not uncommon. A specific BMI value associated with a particular medical complication has not been established, but many relationships have been reported. This article presents gastrointestinal and endocrine complications related to anorexia. It explains metabolic adaptations activated by the body to enable the survival of patients with very low body mass index (the lowest reported BMI was only 6.7 kg/m²).

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, BMI, śmiertelność

Key words: anorexia nervosa, BMI, mortality

Wstęp

Anoreksja psychiczna (*Anorexia Nervosa* – AN), czyli jadłowstręt psychiczny, jest zespołem chorobowym zaliczanym do zaburzeń odżywiania. Charakteryzuje się ogromnym lękiem przed przyrostem masy ciała, a co za tym idzie – odmawianiem

przyjmowania pokarmów oraz zintensyfikowaniem działań mających na celu odchudzenie (wzmoczony wysiłek fizyczny, wywoływanie biegunki) [1]. Obraz kliniczny uwzględnia objawy zarówno psychiczne, jak i somatyczne. Choroba ta związana jest z istotnym wzrostem ryzyka powikłań ze strony wszystkich narządów i układów (zaburzenia układu krążenia, ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego, gospodarki kwasowo-zasadowej czy gospodarki wodno-elektrolitowej). Z powodu szerokiego spektrum objawów, przewlekłego przebiegu, wysokiej śmiertelności i rozpowszechnienia anoreksji w krajach rozwiniętych choroba ta zaliczana jest do jednych z groźniejszych schorzeń przewlekłych u dziewcząt i młodych kobiet. Leczenie zaburzenia jest wieloetapowe i wymaga współpracy wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów. Dokładne oszacowanie wskaźnika rozpowszechnienia anoreksji jest trudne, ponieważ zebrane dane dotyczą głównie chorych hospitalizowanych [2].

Kryteria diagnostyczne anoreksji zawarte są w systemach klasyfikacyjnych DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition*) oraz ICD-10 (*International Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision*). Według kryteriów DSM-IV anoreksję można rozpoznać, jeśli występuje utrata masy ciała poniżej 85% prawidłowej wagi dla wieku i wzrostu, gdy pomimo niedoboru wagi pojawia się strach przed przyrostem masy ciała, niepokój o wymiary, kształt ciała i jego przesadny wpływ na samoocenę. Od niedawna brak miesiączki nie jest już kryterium diagnostycznym według DSM-5. Powodem tej zmiany jest występowanie anoreksji również wśród płci męskiej, dziewczynek, które są przed pierwszą miesiączką, oraz wśród osób stosujących terapię hormonalną. DSM-5 klasyfikuje również atypowy jadłowstręt psychiczny, który obejmuje rygorystyczne zachowania bez spełnienia kryterium niskiej wagi.

Główną cechą anoreksji jest niska masa ciała i niski wskaźnik masy ciała (*Body Mass Index* – BMI). Klasyfikacja DSM-5 wyróżnia cztery poziomy anoreksji, w zależności od wartości BMI: ekstremalny (BMI <15 kg/m²), ciężki (BMI 15–15,99 kg/m²), umiarkowany (BMI 16–16,99 kg/m²) i łagodny (BMI ≥17 kg/m²) [1].

Etiologia jadłowstrętu psychicznego

Polietiologiczne podejście pozwala zrozumieć przyczyny AN. Psychopatologia zaburzeń odżywiania wynika z wzajemnych oddziaływań wielu czynników, zarówno biologicznych, psychologicznych, socjologicznych, jak i środowiskowych. Swoją udział w wywoływaniu anoreksji mają również uwarunkowania genetyczne i predyspozycje osobowościowe [3].

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że czynniki ryzyka AN obejmują powikłania położnicze i okołoporodowe oraz czynniki dotyczące noworodków (wady wrodzone, wcześniactwo, niska masa urodzeniowa). Cechy osobowości kształtowane w okresie dzieciństwa związane z lękiem, depresją, perfekcjonizmem, poczuciem niskiej wartości zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka rozwoju anoreksji. Okres dojrzewania, czyli czas wielu zmian (np. w poziomach hormonów wpływających na funkcjonowanie neuroprzekazników w mózgu), szczególnie predysponuje do wystąpienia anoreksji [1].

Kobiety znacznie bardziej są narażone na wystąpienie zaburzeń odżywiania. Niezadowolenie z obrazu własnego ciała, jego kształtów i rozmiarów to czynnik ryzyka dla rozwoju wszelkich zaburzeń odżywiania. Sprzyja temu propagowany obecnie wizerunek szczupłej sylwetki, wpisujący się w kanony piękna prezentowane przez współczesne media. Presja społeczno-kulturowa nie jest jednak wystarczająca do wyjaśnienia występowania zaburzeń odżywiania [3].

Indywidualna podatność na anoreksję związana jest z zaburzeniami neuroendokrynnymi, czyli zaburzeniami czynności osi przysadkowo-podwzgórzowej. Zaburzenia w regulacji pobierania pokarmu łączą się z sekrecją neuropeptydów oraz neuroprzekazników. Sprawność umysłowa pacjentów zależy od etapu choroby, czasu jej trwania i ciężkości [4].

Badania nad strukturą mózgu w AN są niespójne i odzwierciedlają heterogeniczność podejść, uwzględniają też różne kryteria ograniczające. Im szybciej traci się na wadze i im bardziej ogranicza się przyjmowanie pokarmu i płynów, tym mniejsza może być objętość szarej istoty mózgu, co niekoniecznie może być związane z patofizjologią AN. Badania Franka [5] wykazują zwiększającą się objętość istoty szarej w obszarze lewej przysrodkowej kory okołoczodołowej zarówno u nastolatków, jak i u dorosłych z anoreksją. Kora oczodołowo-czołowa (*Orbitofrontal Cortex* – OFC) odpowiada za kontrolę naszych zachowań i popędów oraz za funkcjonowanie społeczne np. dzięki połączeniom z układem limbicznym (kierującym m.in. naszym popędem) [5]. Badania nad nieprawidłowościami u tych osób w obszarze kory oczodołowo-czołowej oraz kory wyspowej tłumaczą, w jaki sposób, mimo stanu głodu, nie jest on odczuwalny [4]. Większa objętość kory oczodołowo-czołowej może się przyczyniać do możliwości przerywania jedzenia przed zaspokojeniem potrzeby fizjologicznej [5]. Zaburzenia w przedniej części kory wyspowej związane są z samorozpoznaniem i interoceptywną świadomością. Dlatego pacjenci z AN mogą cierpieć z powodu zmienionego fundamentalnie i fizjologicznie poczucia siebie. Zaburzenia czynności mózdzku przynajmniej częściowo mogą wpływać na aspekty psychopatologii AN, takie jak zachowania obsesyjne i rytualne oraz perseweracja. Chociaż AN jest związana ze zmianami w mózgu, stan ten normalizuje się wraz z wyjściem z choroby. Tak więc zmiany te nie są prawdopodobnie czynnikiem przyczyniającym się do neurobiologicznej etiologii AN [4].

Jadłowstręt psychiczny to choroba rodzinna – dane wskazują, że krewni osób z AN mają o 11 razy większe ryzyko rozwoju tej choroby. Szacunkowa dziedziczność AN wynosi 0,48–0,74. Odnotowano znaczącą pozytywną korelację genetyczną między AN a BMI [6]. Istotnym moderatorem wpływu genetycznego na występowanie zaburzenia odżywiania jest estradiol. Jest to jeden z najważniejszych epigenetycznych mechanizmów rozwoju choroby. Wysokie poziomy tego hormonu są związane z wielkością efektów genetycznych niezależnie od wieku i fizycznych objawów dojrzewania [7]. Zarówno czynniki genetyczne, jak i epigenetyczne powstawania AN nie zostały do końca poznane. Badania asocjacyjne całego genomu (*Genome-wide Association Study* – GWAS), mimo niejednoznacznych wyników, dają nadzieję na identyfikację markerów choroby [6].

Powikłania w przebiegu jadłowstrętu psychicznego

W przeciwieństwie do innych zaburzeń psychicznych zaburzenia odżywiania mają wysoką częstość występowania powikłań medycznych. Niedobory związane z niedożywieniem mogą być czynnikiem predysponującym do zaburzeń czynności narządów. Dysfunkcja ta rozwija się niemal we wszystkich systemach i narządach. Odwodnienie, wyraźne niedociśnienie, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca mogą powodować krytyczne upośledzenie perfuzji narządów. Niektóre z powikłań mogą mieć charakter stały i nie ustępować nawet po skutecznym programie leczenia i przywróceniu wagi [2].

Układ pokarmowy

Pacjenci z AN najczęściej skarżą się na objawy trawienne. W badaniu Salvioi i wsp. [8] wśród 48 pacjentów z zaburzeniami odżywiania (w tym 39 z AN) u 96% zaobserwowano poposiłkowe uczucie pełności, u 90% rozdęcie brzucha, a u ponad 50% bóle brzucha i rozdęcie żołądka. Stwierdzono również istotną korelację między objawami żołądkowo-przełykowymi a hipochondrią. Na występowanie objawów trawiennych wpływają profile psychopatologiczne. Objawy ze strony przewodu pokarmowego, jak i przełyku ustąpiły u pacjentów z prawidłowymi wartościami skali hipochondrycznej i hysterii [8].

Pomimo częstego zgłaszania dysfagii w AN brak udokumentowanych nieprawidłowości motoryki przełyku może sugerować występowanie innych zaburzeń czynności połykania [9]. Za sprawą osłabienia mięśni gardła wynikającego z niedożywienia dostnie przyjmowany pokarm – zarówno ciecz, jak i ciała stałe – może trafiać do dróg oddechowych. Warto rozważyć dietę o bardziej akceptowalnej konsystencji żywności lub założenie tymczasowej sondy, aż do uzyskania wystarczającego przyrostu masy ciała i poprawy funkcji połykania [3].

Przy ograniczeniu pokarmu może nastąpić rozwój gastroparezy (opóźnione opróżnianie żołądka). Wzdęcia, bóle brzucha i wczesne uczucie sytości to jej główne objawy. Nieprawidłowości w opróżnianiu żołądka, które można ocenić za pomocą scyntygrafii, ostatecznie ustępują wraz z przyrostem masy ciała [10]. Rzadkim skutkiem opóźnionego opróżniania żołądka jest rozstrzeń żołądka, która powinna zostać zdiagnozowana dzięki RTG jamy brzusznej. Może ona wywoływać zespół przedziału brzusznego (*Abdominal Compartment Syndrome* – ACS). Wraz ze wzrostem ostrej rozstrzeni żołądka zwiększa się ciśnienie śródbrzuszne (*Intra-abdominal Pressure* – IAP), co zagraża żywotności wielu narządów. Przy braku diagnostyki w tym kierunku ostra rozstrzeń żołądka może doprowadzić do zaburzeń hemodynamicznych, a w konsekwencji nawet do śmierci [9].

Do zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego w anoreksji należą również często zaparcia i wzdęcia. Według danych zaparcia występują u około 67–83% chorych. Przyczyną może być odruchowa niedoczynność jelita grubego z powodu braku przyjmowania pokarmu lub złego odżywiania i hipokaliemii [10]. U pacjentów z przewlekłym zaparciem częste jest powiększenie odbytnicy z powodu niewydolności

odbytu, a to może prowadzić do odruchowego hamowania opróżniania żołądka [9]. Nie wiadomo, czy opóźniony pasaż całych jelit jako wcześniej istniejący stan fizjologiczny predysponuje do zaburzeń odżywiania, czy też jest konsekwencją głodu. Około 41–52% osób z zaburzeniami odżywiania ma zespół jelita drażliwego (*Irritable Bowel Syndrome* – IBS), a funkcjonalne objawy mogą się utrzymywać nawet po wyzdrowieniu. Przydatne są więc badania radiologiczne jamy brzusznej [10].

Kolejnym powikłaniem u pacjentów z anoreksją jest zespół tętnicy krezkowej górnej (*Superior Mesenteric Artery Syndrome* – SMAS; zespół Wilkiego). Wynika on z kompresji trzeciej części dwunastnicy między aortą a tętnicą krezkową górną. Znaczna utrata tłuszczu wewnętrznego (krezkowego) w wypadku AN przyczynia się do obniżenia kąta aortomesenterycznego. Zespół SMAS przejawia się utratą apetytu, bólem brzucha po jedzeniu wraz z wczesną sytością, nudnościami i wymiotami. Tomografia komputerowa jamy brzusznej, wzmocniona kontrastem, jest przydatna do diagnozowania tego schorzenia. Leczenie zespołu SMAS ma na celu przywrócenie prawidłowej masy ciała i tkanki tłuszczowej [10].

Literatura naukowa donosi, że zaburzenia aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa – AST i aminotransferaza alaninowa – ALT) występują u 43–53% pacjentów z AN przy przyjęciu do szpitala. Sugerowane etiologie obejmują niedokrwienne zapalenie wątroby wywołane hipoperfuzją wątroby, stłuszczenie wątroby ze stresem oksydacyjnym spowodowanym niskim poziomem glutationu oraz autofagię hepatocytów wywołaną głodem [11]. Klinicznie udowodniono, że czynnikami ryzyka wzrostu aminotransferaz (ALT wykazuje większe wzrosty niż AST) są młody wiek (< 30 lat), niskie BMI, restrykcyjna forma choroby (ANR) oraz płeć męska. W badaniu Hanachi i wsp. [12] wartości ALT i AST normalizowały się po 4 tygodniach żywienia dojelitowego u 96% pacjentów z AN. Niedawno wykazano też istotny związek podwyższonego poziomu ALT podczas leczenia żywieniowego z opóźnieniem rozpoczęcia przyrostu masy ciała. Częstość występowania zaburzeń enzymów wątrobowych koreluje również z hipoglikemią i rozwojem hipofosfatemii w leczeniu żywieniowym [3].

Bardziej niedożywieni pacjenci wymagają ostrożnego, progresywnego postępowania żywieniowego, gdyż spożycie kalorii w nadmiarze może powodować tymczasowe stłuszczenie wątroby, widoczne w USG. Sugeruje się, że jest to konsekwencja braku równowagi między wątrobową syntezą triacylogliceroli a wydzieleniem ze zmniejszoną syntezą lipoprotein, z powodu zmniejszonej dostępności aminokwasów [13]. U pacjentów z niedożywieniem początkowa reakcja autofagii na radzenie sobie z wyczerpaniem składników odżywczych jest prawdopodobnie odpowiedzią hepatoprotekcyjną przez zapobieganie martwicy hepatocytów i niewydolności wątroby. Kiedy niedożywienie wzrasta i BMI się obniża, pojawia się szczytowy poziom transaminaz, a następnie niewydolność wątroby. Śmierć komórek następuje przez autofagię, a z licznych autofagosomów powstają hepatocyty. Dlatego też w wynikach histologii brak martwicy wątroby i apoptozy, pomimo znacznego wzrostu wykrytych aminotransferaz. Zostały opisane przypadki ostrej niewydolności wątroby w AN [14].

W literaturze przedmiotu odnotowano również występowanie ostrego zapalenia trzustki w AN podczas wczesnych faz leczenia żywieniowego. Przepuszczalna etio-

logia obejmuje związek niedożywienia z zastojem treści pokarmowej w dwunastnicy i aktywacją trypsynogenu do trypsyny. Prowadzi to do późniejszej aktywacji innych proteaz, które w wyniku wstecznego zarzucania żółci powodują uszkodzenie komórek trzustki [2].

Układ wewnątrzwydzielniczy

U osób z AN występuje szereg nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu hormonalnego [15]. Hormony tkanki tłuszczowej, takie jak rezystyna, adiponektyna i leptyna, oraz hormony żołądkowo-jelitowe – grelina i neuropeptyd anoreksygeniczny PYY – odgrywają ważną rolę w przekazywaniu informacji z obwodów do podwzgórzowych centrów regulacji apetytu. Poziom leptyny, hormonu anoreksygenicznego wydzielanego przez adipocyty po posiłku, jest znacznie niższy u kobiet z AN [16]. Natomiast stężenia greliny, hormonu stymulującego apetyt wydzielanego przez komórki dna żołądka, są podwyższone, prawdopodobnie w odpowiedzi na niski status energetyczny. Poziom greliny odwrotnie koreluje z BMI oraz masą tłuszczową organizmu. Parametry endogennej greliny klinicznie wykazały skojarzenia z hormonem wzrostu (*Growth Hormone* – GH), kortyzolem, całkowitą trójiodotyroniną (T_3) i hormonem luteinizującym (*Luteinizing Hormone* – LH) [17]. Paradoksalne wydaje się podwyższenie poziomu hormonu PYY w AN, gdyż jest on wydzielany przez komórki jelit w odpowiedzi na spożycie pokarmu, które jest zmniejszone [18].

U chorych z AN raportowano hiperkortyzolemię, która wydaje się bezpośrednią konsekwencją niedożywienia. W badaniu Misry i wsp. [19] okres półtrwania kortyzolu był wydłużony u dziewcząt z AN, a pojedyncze obciążenie doustne glukozą nie zmniejszało jego poziomu. Autorzy publikacji sugerują, że może być potrzebny dłuższy okres badań, by zaobserwować odpowiedź kortyzolu na doustną podaż glukozy. Wykazano odwrotną zależność między kortyzolem a glukozą i insuliną oraz udokumentowano, że niskie poziomy glukozy są głównym czynnikiem zwiększającym wydzielanie kortyzolu w AN. Zatem w warunkach niedożywienia kortyzol dodatkowo uczestniczy w utrzymaniu odpowiedniego stężenia glukozy we krwi. Związek stanu odżywienia z wydzielaniem kortyzolu został dodatkowo potwierdzony przez analizy korelacyjne między kortyzolem i leptyną [19]. Odnotowano również silne odwrotne korelacje między poziomami kortyzolu a poziomami markerów tworzenia kości. Dlatego wysokie wartości kortyzolu w AN mogą być czynnikiem utraty masy kostnej [3]. Ponadto wysoki poziom kortyzolu u tych pacjentów odwrotnie koreluje z BMI i masą tkanki tłuszczowej [2].

W stanach niedożywienia uwalnianie hormonu wzrostu występuje częściej, powodując oporność na GH i prowadząc do zmniejszenia poziomu insulinopodobnego czynnika wzrostu I (*Insulin-like Growth Factor* – IGF-I). Poziom IGF-I, ważnego hormonu anabolicznego, pozytywnie koreluje z BMI oraz masą tkanki tłuszczowej. Wartości IGF-I są zmienne w zależności od stanu niedożywienia – cztery dni postu powodują 40% zmniejszenie poziomu IGF-I w surowicy, który normalizuje się po hiperrealimentacji [20]. Oporność na hormon wzrostu może stanowić adaptacyjną odpowiedź na stan niedożywienia. Niskie poziomy IGF-I pomagają zachować energię przez

zmniejszenie nakładów na wzrost tkanek, w tym nakłady na wzrost i utrzymywanie np. masy kości. Poziom GH wzrasta prawdopodobnie w wyniku dodatniego sprzężenia zwrotnego na przysadkę przez niskie poziomy IGF-I [16], jak również w odpowiedzi na wysoki poziom greliny. Podczas głodzenia i przewlekłego niedożywienia receptory greliny stymulują wydzielanie GH, zapewniając w ten sposób wystarczający poziom glukozy we krwi, aby umożliwić przeżycie [17]. Podwyższony poziom GH może być również ważny dla mobilizacji zapasów tłuszczu w stanach niedostatku odżywienia. Dlatego podwyższony poziom GH może być konieczny do mobilizacji energii, podczas gdy niski poziom IGF-I pomaga zmniejszyć zużycie energii [16].

Piśmiennictwo naukowe donosi, że poziomy hormonów tarczycowych są mocno powiązane ze stanem odżywienia, czyli BMI, masą tkanki tłuszczowej [18]. W badaniu wykazano, że dziewczęta z AN w porównaniu z grupą kontrolną wykazują niższe poziomy tyroksyny (T_4) i T_3 . Nie zaobserwowano zmian w odniesieniu do stężeń hormonu tyreotropowego (TSH). Odnotowano dodatnie zależności leptyny z całkowitymi T_4 i T_3 oraz odwrotne zależności greliny z tymi hormonami [21]. Tak więc niski poziom leptyny i wysoki greliny u tych osób może się przyczyniać do obniżenia stężeń hormonów tarczycy [18]. Te mechanizmy są reakcją adaptacyjną pozwalającą organizmowi zmniejszyć swoje tempo przemiany materii, a tym samym zużycie energii. Sugeruje to, że wzrosty T_3 przy przywróceniu wagi są związane ze wzrostem spoczynkowego wydatku energetycznego [16].

Ograniczenia dietetyczne oraz nadmierny wysiłek prowadzą do zmniejszenia zapasów glikogenu wątroby i zaburzenia glukoneogenezy w wątrobie. Brak utrzymania bezpiecznego poziomu glukozy we krwi w ciężkich stadiach choroby może się wiązać z nagłą śmiercią. Po gwałtownym wroście podaży energii w AN zaobserwowano również rzadkie przypadki hipoglikemii reaktywnej wraz z podwyższonym poziomem wydzielania insuliny. Występowanie AN u chorych na cukrzycę typu 1 jest związane z wyższym ryzykiem śmierci. Poziom glukozy w tej populacji jest trudny do kontrolowania. U tych osób zezwala się nawet na „lekką hiperglikemię” podczas wczesnych etapów leczenia żywieniowego (tj. poziom glukozy mniejszy niż 250 mg/dl) [2]. Jednakże niektórzy pacjenci z cukrzycą insulinozależną mogą wywoływać utratę wagi przez zmniejszenie stosowanych dawek insuliny, powodując hiperglikemię i diurezę osmotyczną, co przyspiesza mikroangiopatię [3].

Zmiany dotyczą również hormonów płciowych i to zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet z anoreksją. Pacjenci mają niskie poziomy gonadotropin i znaczny niedobór estrogenu oraz testosteronu. Te niskie stężenia obejmują podwzgórzowy hormon uwalniający gonadotropinę (*Gonadotropin-releasing Hormone* – GnRH), LH oraz hormon folikulotropowy (*Follicle-Stimulating Hormone* – FSH) (choć poziom LH może być wyższy, gdy obecne są inne zaburzenia endokrynologiczne, takie jak zespół policystycznych jajników [*Polycystic Ovary Syndrome* – PCOS]) [15]. Najczęściej brak miesiączki w anoreksji jest typu wtórnego i zazwyczaj jest następstwem utraty 10–15% należnej masy ciała. U około 20% pacjentek może wystąpić brak miesiączki jeszcze przed znaczącą utratą masy ciała. Częstość niepłodności zwiększa się w AN ze względu na brak owulacji i spadek libido. Anorektyczne kobiety ciężarne narażone są na nieprawidłowości płodowe, poronienia, cięcia cesarskie, a także śmiertelność okołoporodową [2].

Śmiertelność w jadłowstręcie psychicznym

Jadłowstręt psychiczny ma najwyższy wskaźnik śmiertelności wśród zaburzeń psychiatrycznych, prawdopodobnie z powodu powikłań. Większość zgonów jest bezpośrednią konsekwencją głodu i komplikacji kardiologicznych [3]. Pięćdziesiąt procent zgonów pacjentów z anoreksją związane jest z nagłymi zdarzeniami sercowymi, poprzez rozwój arytmii, a nie jak wcześniej sądzono wskutek wydłużenia odstępu QT. U krytycznie chorych pacjentów również hipoglikemia oznacza zwiększone ryzyko śmierci. Za przyczynę zgonów w AN uważa się też leukocytopenię i związane z nią zwiększone ryzyko infekcji [15].

W wypadku anoreksji standaryzowane wskaźniki umieralności (*Standardized Mortality Ratio* – SMR) wynoszą od 0,71, gdzie okres obserwacji obejmuje aż 27 lat, przez 5,86 [22], aż po 12,8 [23]. Takie zróżnicowane wartości SMR mogą częściowo zależeć od czasu trwania obserwacji badanych pacjentów. Im krótszy okres trwania badania, tym wyższy wskaźnik SMR. Według metaanalizy wskaźnik śmiertelności (liczba zgonów na 1000 osób/rok) wynosi 5,1, a 1 na 5 osób, które zmarły, popełniła samobójstwo [22]. Podczas 21-letniej obserwacji autorzy stwierdzili, że 50,6% pacjentów osiągnęło pełne wyzdrowienie, 10,4% nadal spełniało kryteria diagnostyczne dla AN, a 15,6% zmarło [24]. W innym badaniu wykazano śmiertelność na poziomie 6,6% [23]. Według przeprowadzonej analizy wśród 669 pacjentów w Japonii śmiertelność szpitalna wynosiła 0,7%. Pięciu pacjentów, którzy zmarli, miało BMI poniżej 11 kg/m² [25]. Zareportowano, że spośród 41 poważnie niedożywionych chorych na AN (średnie BMI: 10,1 ± 0,57 kg/m²) jedna osoba zmarła, dwie doznały zawału mięśnia sercowego, dwie ostrego zapalenia trzustki, a u pięciu wystąpiła dezorientacja umysłowa [26]. Według raportu spośród 14 pacjentów przyjętych do szpitala, u których wskaźnik masy ciała wynosił mniej niż 11 kg/m², przeżyło tylko 7 osób [27].

Czynniki związane ze śmiertelnością hospitalizowanych pacjentów z AN pozostają do końca niejasne. Badania pokazują, że wiek pacjentów z anoreksją jest wyraźnym wskaźnikiem umieralności. Obserwuje się wyższy stopień przeżywalności u osób młodych, wraz z wiekiem przebieg choroby się pogarsza [1].

BMI – czynnik prognostyczny leczenia w AN

Wskaźnik masy ciała zaliczany jest do najbardziej użytecznych i ogólnie dostępnych metod oceny stanu odżywienia. Kawai i wsp. [28] empirycznie wykazali, że temperatura i ciśnienie krwi wahają się intensywnie wraz ze zmianą stanu pacjenta, dlatego są trudniejsze do wykorzystania jako wytyczne do konieczności pilnej hospitalizacji. Autorzy sugerują, że wskaźnik BMI jest łatwiejszy w użyciu niż wyżej wymienione czynniki, a jego stosowanie może się przyczynić do zapobiegania poważnym komplikacjom medycznym.

Należy pamiętać, że BMI i masa ciała nie zawsze odzwierciedlają rzeczywisty stan fizyczny pacjenta. Pacjenci z anoreksją często przed zaplanowaną wizytą u lekarza wypijają duże ilości wody, by stan nawodnienia zafałszował wyniki. El Ghoch i wsp. [29] sugerują, że wartością progową do określania klinicznego zaawansowania anoreksji

jest $BMI \leq 16,5 \text{ kg/m}^2$. BMI wykorzystywany jest do określenia docelowej masy ciała podczas leczenia, z dostosowaniem oczywiście do wcześniejszej wagi oraz stadium dojrzewania płciowego. Również wymagania energetyczne realimentacji u pacjentów związane są z początkowym BMI. Przy krótkoterminowym odzyskiwaniu należnej wagi dorosłych kobiet z AN to BMI, a nie procent tkanki tłuszczowej u pacjentów po hospitalizacji, wiązało się z długotrwałym utrzymaniem prawidłowej masy ciała [30].

Nie istnieją żadne badania, które określałyby, jaka wartość BMI jest związana z konkretnym powikłaniem medycznym, występuje jednak wiele zależności [12]. Przetrawanie na znacznie niższym BMI jest możliwe dzięki złożonym adaptacjom metabolicznym [31]. Nie wiadomo jednak, czy adaptacja metaboliczna występuje w wyniku zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała, czy dla aktywacji mechanizmów zmniejszających zużycie energii. W grupie pacjentów z AN ze średnim BMI $15,6 \text{ kg/m}^2$ wykazano obniżony spoczynkowy wydatek energetyczny (*Basal Metabolic Rate* – BMR) dostosowany do beztłuszczowej masy ciała (*Fat-free Mass* – FFM) w porównaniu i z grupą pacjentów wyleczoną z AN, i z grupą kontrolną. Za te zmiany w wydatkach energetycznych i metabolicznej adaptacji do utraty masy ciała odpowiadać może kilka mechanizmów, m.in. stężenia hormonów, metabolizm tarczycy, wydzielanie insuliny oraz poziom leptyny [32].

Klasyfikacja DSM-5 wskazuje na stan ekstremalny pacjentów z AN, gdy wartość $BMI < 15 \text{ kg/m}^2$. Kliniczne implikacje niskiego BMI obejmują znaczne ryzyko przewlekłej anoreksji i śmierci związanej z wycieńczeniem. W publikacji Hebebranda i wsp. [27] BMI poniżej 13 kg/m^2 zostało uznane za punkt graniczny dla niekorzystnej prognozy wagi i złego rokowania. Głodujący pacjenci z BMI $13\text{--}14 \text{ kg/m}^2$ zaspokajają zapotrzebowanie na energię, przekształcając tłuszcz w białko. Przypuszcza się, że szybkość redukcji BMI w tym okresie zwiększa się jeszcze bardziej z powodu przekształcania w energię własnych kwasów tłuszczowych, które mają najwyższą kaloryczność. Po wykorzystaniu wszystkich rezerw tłuszczowych w okresie głodu degradacji ulegają pozostałe białka mięśni (mięśnia sercowego również), krwi i błon komórkowych [28].

Jest wiele raportów adaptacji pacjentów do skrajnie niskiego BMI. Jeden z nich przedstawia 27-letnią Japonkę z BMI $8,5 \text{ kg/m}^2$, przyjętą do szpitala z powodu śpiączki. Jej stan mocno sugerował udział ciężkiej hipoglikemii w patogenezie centralnej mielinolizy mostu (*Central Pontine Myelinolysis* – CPM). Pacjentka przeżyła, doznała jednak trwałych uszkodzeń neurologicznych [33]. Nie są to wszakże najniższe udokumentowane wskaźniki BMI. Opisano przypadek 29-letniej kobiety, która z powodzeniem leczyła się w specjalistycznej jednostce. Przy przyjęciu jej BMI wynosiło $7,8 \text{ kg/m}^2$. Była w pełni świadoma i miała akceptowalne wartości ciśnienia krwi, tętna i temperatury ciała, czego nie można by się było spodziewać przy tak niskim BMI [31]. W 1990 roku odnotowano przypadek 29-letniej kobiety z BMI o wartości $7,6 \text{ kg/m}^2$ [34].

Mogłoby się wydawać, że wskaźnik masy ciała żywej osoby nie może być już niższy. Przegląd badań oraz danych klinicznych wskazuje, że najniższa wartość BMI chorych na AN wynosiła $6,7 \text{ kg/m}^2$. W momencie przyjęcia do szpitala 31-letnia kobieta ważyła 19 kg przy wzroście 168 cm . Po 10 dniach terapii żywieniowej doznała zapalenia zastawki mitralnej wosierdzia. Ponadto echokardiograficzna ocena wykazała

poważne upośledzenie funkcji lewej i prawej komory. Przewlekłe niedożywienie, jak również septyczne zapalenie wsierdzia przyczyniły się do niewydolności mięśnia sercowego, a w konsekwencji spowodowały zwiększone ryzyko śmierci, niewydolność nerek i zapalenie płuc [35].

Wnioski

Jadłowstręt psychiczny to choroba wieloczynnikowa i wieloetapowa. Występowanie AN niesie ze sobą szereg powikłań medycznych, których nasilenie wzrasta wraz ze spadkiem wagi pacjenta. Większość z nich, często poważnych komplikacji medycznych, jest odwracalnych wraz z przyrostem masy ciała i leczeniem żywieniowym. Złożone adaptacje metaboliczne organizmu pozwalają mu przetrwać nawet przy skrajnie niskim BMI. Nie można jasno określić granicznego wskaźnika masy ciała do przeżycia. Nie można być pewnym, że BMI 6,7 kg/m² jest nieprzekraczalne i ostateczne. Jednak częstość występowania jadłowstrętu psychicznego wyraźnie rośnie, a problem ten wymaga dalszych i bardziej szczegółowych badań.

Piśmiennictwo

1. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. *Anorexia nervosa: Aetiology, assessment, and treatment*. Lancet Psychiatry 2015; 2(12): 1099–1111.
2. Mehler PS, Brown C. *Anorexia nervosa – Medical complications*. J. Eat. Disord. 2015; 3: 11.
3. Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. *Medical complications of anorexia nervosa and bulimia*. Am. J. Med. 2016; 129(1): 30–37.
4. Kaye WH, Wierenga CE, Bailer UF, Simmons AN, Bischoff-Grethe A. *Nothing tastes as good as skinny feels: The neurobiology of anorexia nervosa*. Trends Neurosci. 2013; 36(2): 110–120.
5. Frank GK. *Advances from neuroimaging studies in eating disorders*. CNS Spectr. 2015; 20(4): 391–400.
6. Yilmaz Z, Hardaway A, Bulik C. *Genetics and epigenetics of eating disorders*. Adv. Genomics Genet. 2015; 5: 131–150.
7. Klump KL, Keel PK, Sisk C, Burt SA. *Preliminary evidence that estradiol moderates genetic influences on disordered eating attitudes and behaviors during puberty*. Psychol. Med. 2010; 40(10): 1745–1753.
8. Salvioli B, Pellicciari A, Iero L, Di Pietro E, Moscano F, Gualandi S i wsp. *Audit of digestive complaints and psychopathological traits in patients with eating disorders: A prospective study*. Dig. Liver Dis. 2013; 45(8): 639–644.
9. Chial HJ, McAlpine DE, Camilleri M. *Anorexia nervosa: Manifestations and management for the gastroenterologist*. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97(2): 255–269.
10. Sato Y, Fukudo S. *Gastrointestinal symptoms and disorders in patients with eating disorders*. Clin. J. Gastroenterol. 2015; 8(5): 255–263.
11. Nadelson AC, Babatunde VD, Yee EU, Patwardhan VR. *Expanding the differential diagnosis for transaminitis in patients with anorexia nervosa*. J. Gen. Intern. Med. 2017; 32(4): 486–489.

12. Hanachi M, Melchior JC, Crenn P. *Hypertransaminasemia in severely malnourished adult anorexia nervosa patients: Risk factors and evolution under enteral nutrition*. Clin. Nutr. 2013; 32(3): 391–395.
13. De Caprio C, Alfano A, Senatore I, Zarrella L, Pisanisi F, Contaldo F. *Severe acute liver damage in anorexia nervosa: Two case reports*. Nutrition 2006; 22(5): 572–575.
14. Kheloufi M, Boulanger CM, Durand F, Rautou PE. *Liver autophagy in anorexia nervosa and acute liver injury*. Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 701064.
15. Warren MP. *Endocrine manifestations of eating disorders*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(2): 333–343.
16. Schorr M, Miller KK. *The endocrine manifestations of anorexia nervosa: Mechanisms and management*. Nat. Rev. Endocrinol. 2017; 13(3): 174–186.
17. Misra M, Miller K, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E i wsp. *Secretory dynamics of ghrelin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005; 289(2): E347–E356.
18. Misra M, Klibanski A. *The neuroendocrine basis of anorexia nervosa and its impact on bone metabolism*. Neuroendocrinology 2011; 93(2): 65–73.
19. Misra M, Miller KK, Almazan C, Ramaswamy K, Lapcharoensap W, Worley M i wsp. *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.
20. Grinspoon SK, Baum HB, Peterson S, Klibanski A. *Effects of rhIGF-I administration on bone turnover during short-term fasting*. J. Clin. Invest. 1995; 96(2): 900–906.
21. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E i wsp. *Secretory dynamics of leptin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents*. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2005; 289(3): E373–E381.
22. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. *Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies*. Arch. Gen. Psychiatry 2011; 68(7): 724–731.
23. Eckert ED, Halmi KA, Marchi P, Grove W, Crosby R. *Ten-year follow-up of anorexia nervosa: Clinical course and outcome*. Psychol. Med. 1995; 25(1): 143–156.
24. Zipfel S, Löwe B, Reas DL, Deter HC, Herzog W. *Long-term prognosis in anorexia nervosa: lessons from a 21-year follow-up study*. Lancet 2000; 355(9205): 721–722.
25. Nakamura M, Yasunaga H, Shimada T, Horiguchi H, Matsuda S, Fushimi K. *Body mass index and in-hospital mortality in anorexia nervosa: Data from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database*. Eat. Weight Disord. 2013; 18(4): 437–439.
26. Rigaud D, Tallonneau I, Brindisi MC, Vergès B. *Prognosis in 41 severely malnourished anorexia nervosa patients*. Clin. Nutr. 2012; 31(5): 693–698.
27. Hebebrand J, Himmelmann GW, Herzog W, Herpertz-Dahlmann BM, Steinhausen HC, Amstein M i wsp. *Prediction of low body weight at longterm follow-up in acute anorexia nervosa by low body weight at referral*. Am. J. Psychiatry 1997; 154(4): 566–569.
28. Kawai K, Yamashita S, Yamanaka T, Gondo M, Morita C, Nozaki T i wsp. *The longitudinal BMI pattern and body composition of patients with anorexia nervosa who require urgent hospitalization: A case control study*. Biopsychosoc. Med. 2011; 5: 14.
29. El Ghoch M, Pourhassan M, Milanese C, Müller MJ, Calugi S, Bazzani PV i wsp. *Changes in lean and skeletal muscle body mass in adult females with anorexia nervosa before and after weight restoration*. Clin. Nutr. 2017; 36(1): 170–178.

30. El Ghoch M, Calugi S, Chignola E, Bazzani PV, Dalle Grave R. *Body mass index, body fat and risk factor of relapse in anorexia nervosa*. Eur. J. Clin. Nutr. 2016; 70(2): 194–198.
31. Frølich J, Palm CV, Støvring RK. *To the limit of extreme malnutrition*. Nutrition 2016; 32(1): 146–148.
32. Polito A, Fabbri A, Ferro-Luzzi A, Cuzzolaro M, Censi L, Ciarapica D i wsp. *Basal metabolic rate in anorexia nervosa: Relation to body composition and leptin concentrations*. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71(6): 1495–1502.
33. Bando N, Watanabe K, Tomotake M, Taniguchi T, Ohmori T. *Central pontine myelinolysis associated with a hypoglycemic coma in anorexia nervosa*. Gen. Hosp. Psychiatry 2005; 27(5): 372–374.
34. Taguchi H, Enzan H, Shibuya K, Sato H, Ikeda H, Hara H i wsp. *Gelatinous transformation of the bone marrow in anorexia nervosa: Report of two cases*. Journal of the Japan Society Reticuloendothelial System 1990; 30(3): 193–199.
35. Beholz S, Hotz H, Grosse J, Konertz W. *Biventricular assist device in extreme anorexia nervosa*. Interact. Cardiovasc. Thorac Surg. 2002; 1(1): 35–37.

Adres: Monika Suszko

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego CMKP

Klinika Chirurgii Ogólnej i Żywienia Klinicznego

00-416 Warszawa, ul. Czerniakowska 231

e-mail: monika.suszko@wp.pl

Otrzymano: 29.02.2020

Zrecenzowano: 5.05.2020

Otrzymano po poprawie: 27.05.2020

Przyjęto do druku: 7.08.2020