

Mineralizacja kości i ocena densytometryczna złamań kręgosłupa u kobiet po upływie 6–21 lat od pojawienia się objawów jadłowstrętu psychicznego

Bone mineralization and densitometric evaluation of vertebral fractures in women 6–21 years after the onset of anorexia nervosa symptoms

Gabriela Jagielska¹, Jerzy Przedlacki², Zbigniew Bartoszewicz³,
Agnieszka Kondracka³, Agnieszka Butwicka^{1,4}, Ewa Racicka¹,
Olgerd Rowiński⁵, Rafał Brzewski⁶, Tomasz Wolańczyk¹,
Celina Tomaszewicz-Libudzić¹, Urszula Szymańska¹

¹Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden

⁵II Zakład Radiologii Klinicznej

⁶Zakład Radiologii Pediatrycznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Summary

Objectives: We attempted to assess bone mineralization and the frequency of fractures occurrence in women with a history of treatment of anorexia nervosa (AN) in adolescence.

Material and methods: 47 women (age 20–36.8 years) were re-examined 6.33–21.2 years after the onset of AN symptoms. Bone mineral density (BMD) of total body, lumbar spine, femoral neck, total hip (DXA) and densitometric Vertebral Fracture Assessment (VFA) were performed on 46 of women and BAP, P1NP, CTX, estradiol, testosterone, cortisol, IGF-1, leptin, DHEA-S on 45 of women entered for the current study. Current BMD results were compared with available baseline results from the time of hospitalization.

Results: Currently BMD Z-score <-1 examined at any location occurred in 28 from 46 women (including Z-score <-2 in 5 women). In 11 from 12 women with reduced BMD at the time of hospitalization current total body BMD was within the normal range. Lumbar spine BMD was normalized or improved respectively in 5 and 6 from 15 women. Currently

increased levels/activity of bone formation markers: P1NP in 27 (60%) and BAP in 28 women (62.2%) were observed. In 7 women (15.6%) increased values of bone formation markers with increased marker of bone resorption (CTX) occurred. Osteoporotic fractures and fractures in the spine in VFA were not observed during the observation period.

Conclusions: Despite early treatment of adolescent-onset AN and good outcomes of the treatment, decreased BMD was currently present in 60.9% of women. During follow-up normalization or significant improvement in BMD results (total body, lumbar spine) were observed in majority of cases.

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, osteoporoza, ocena densytometryczna złamań kręgosłupa

Key words: anorexia nervosa, osteoporosis, densitometric vertebral fracture assessment

Wstęp

Jadłowstręt psychiczny (j.p.) jest zaburzeniem psychicznym rozpoczynającym się najczęściej w okresie dorastania i wczesnej dorosłości, czyli kluczowym okresie dla osiągnięcia szczytowej masy kostnej. W tym czasie u kobiet dochodzi do 40–60% przyrostu masy kostnej. U zdrowych kobiet 90% szczytowej masy kostnej osiągnęte jest ok. 15. roku życia, a ostateczna gęstość mineralna kości (*Bone Mineral Density* – BMD) w wieku 25, a nawet 30 lat [1, 2]. Jadłowstręt psychiczny ma często przewlekły lub nawrotowy przebieg [3], z tendencją do długotrwałego utrzymywania się braku miesiączki, nawet u kobiet, u których osiągnięta została prawidłowa masa ciała [4]. Dochodzi w nim do zaburzeń wydzielania wielu hormonów wpływających na metabolizm kości [1, 5–7]. Wymienione powyżej czynniki, głodzenie się i niska masa ciała związane są z dużym ryzykiem wystąpienia osteoporozy wtórnej w j.p.

Wartości BMD odpowiadające kryteriom densytometrycznym dla osteopenii stwierdza się u 35–92% pacjentów z j.p., a dla osteoporozy u 13–50% [8]. U chorych z przewlekłym przebiegiem j.p. stwierdzono, że BMD na granicy i poniżej progu łamliwości kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej występowało odpowiednio nawet u 45% i 75% kobiet [9].

Prospektywne badania zmian BMD w j.p. dają niespójne wyniki. Niektóre wskazują na jego wzrost związany z przywróceniem prawidłowej masy ciała, nawet do wartości prawidłowych dla wieku [10, 11], inne zaś na przetrwanie obniżonego BMD pomimo powrotu do zdrowia [12–16].

Badania retrospektywne wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości w populacji, która chorowała na j.p. Według Lucasa i wsp. [17] standaryzowane ryzyko złamań (czyli wzrost liczby złamań w porównaniu z oczekiwanymi w populacji) wynosi 2,9, a w okresie obejmującym 40 lat po postawieniu diagnozy j.p. u 57% wystąpiły złamania kręgosłupa, kości udowej i kości promieniowej. W innym badaniu obserwowano prawie dwukrotny wzrost ryzyka złamań (w obrębie kręgosłupa ok. 3,5-krotny) [18].

W związku z niejednoznacznymi wynikami badań dotyczących zmian BMD u kobiet, które chorowały na j.p., podjęliśmy próbę oceny zaburzeń mineralizacji kości i występowania złamań w obrębie kręgosłupa – z użyciem densytometrycznej oceny

złamań kręgosłupa (*Vertebral Fracture Assessment – VFA*) [19] – u kobiet z początkiem choroby w okresie dorastania, ze stosunkowo krótkim okresem choroby przed rozpoczęciem leczenia.

Material

Zbadano 47 kobiet po upływie średnio $11,6 \pm 3,2$ lat (zakres od 5,91 do 18,33) od hospitalizacji w okresie dorastania z powodu j.p. (rozpoznanie według kryteriów ICD-10 [20]). Kobiety zgłosiły się po zaproszeniu listownym skierowanym do 154 byłych pacjentek. Na bezpośrednie uczestnictwo w badaniu zgodziło się 47 kobiet. O trzech uzyskaliśmy informację, że nie żyją (w 2 przypadkach przyczyną zgonu były powikłania j.p.). Z siedemnastoma nawiązano kontakt telefoniczny, w którym poinformowały one o braku złamań w okresie po hospitalizacji. Z pozostałymi nie udało się skontaktować w związku ze zmianą adresu lub brakiem odpowiedzi na zaproszenie.

Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Uczestniczki wyraziły świadomą zgodę na udział w badaniu.

Metody

U wszystkich badanych na początku hospitalizacji, która miała miejsce w okresie dorastania, przeprowadzono ustrukturuwany wywiad dotyczący przebiegu choroby, zbadano stan odżywienia oraz w przypadku zgody rodziców przeprowadzono badanie BMD całego szkieletu i kręgosłupa lędźwiowego (odpowiednio u 128 i 120 pacjentek).

Aktualnie przeprowadzono dokładny, ustrukturuwany wywiad dotyczący przebiegu choroby po wypisie ze szpitala i występowania innych czynników mających potencjalny wpływ na BMD (nawroty choroby, historia miesiączkowania, przyjmowanie leków antykoncepcyjnych i hormonalnych, restrykcje w odżywianiu, występowanie napadów objadania, wymiotów, nadużywanie leków przeczyszczających, wiek wyleczenia z j.p. – określany jako przywrócenie prawidłowych wzorców odżywiania i prawidłowej masy ciała, aktywność fizyczna, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, przewlekła farmakoterapia, choroby przewlekłe), występowania złamań po wystąpieniu objawów j.p. oraz aktualnego stanu zdrowia. Pacjentki zważono i zmierzono. Zebrano wywiad dotyczący przypadków osteoporozy w rodzinie.

Badania densytometryczne

BMD całego szkieletu, BMD kręgosłupa lędźwiowego (L2-L4) podczas hospitalizacji w okresie dorastania wykonano aparatem Lunar DPX-L, z użyciem metody DXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*). Ze względu na wiek chorych w trakcie hospitalizacji (poniżej 20 lat) wyniki przedstawiono jako Z-score oraz w g/cm^2 .

Obecnie u 46 kobiet zbadano BMD całego szkieletu, kręgosłupa lędźwiowego (L1-L4), szyjki kości udowej i bliższego końca kości udowej (b.k.k.u.) za pomocą aparatu Discovery A (Hologic). Ponieważ u młodych osób (powyżej 20. roku życia) wartość T-score $\leq -2,5$ może sugerować występowanie osteoporozy wtórnej, ale przy takich

wartościach T-score wyniki należy interpretować w połączeniu z wartościami Z-score, czyli liczbą odchyłeń standardowych w porównaniu do wartości średniej dla wieku i płci (wartość graniczna Z-score dla osteoporozy wynosi -2), aktualne wyniki BMD przedstawiono zarówno w T-score (liczba odchyłeń standardowych od szczytowego BMD), jak i w Z-score oraz w g/cm^2 . Wstępne wyniki badań BMD całego szkieletu i kręgosłupa lędźwiowego (z okresu hospitalizacji) były dostępne u odpowiednio 37 i 35 obecnie badanych kobiet.

Niestety, z powodu zmiany aparatu densytometrycznego (w związku z potrzebą wymiany sprzętu w okresie obserwacji) niemożliwe jest porównanie wartości BMD wyrażonych w g/cm^2 , które byłoby możliwe tylko przy wykorzystaniu tego samego aparatu. Dynamikę zmian BMD oceniano, porównując wartości Z-score.

U badanych oceniano występowanie asymptomatycznych złamań w obrębie kręgosłupa metodą VFA [19].

Oznaczenia biochemiczne

Badania biochemiczne wykonano u 45 kobiet. Krew żylną pobierano pomiędzy godziną 7.30 a 9.30 rano i rutynowo wirowano. Surowicę zamrażano i do czasu wykonania oznaczeń przechowywano w temp. -70°C . Stężenie w surowicy: estradiolu, kortyzolu, testosteronu, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), C-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (β -CrossLaps, CTX) i N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) oznaczano, opierając się na wysokoczułej technologii elektrochemiluminescencji ECL, z zastosowaniem magnetycznych cząstek opłaszczonych streptawidyną za pomocą zestawów firmy Roche Diagnostics (<http://e-labdoc.roche.com>) na automatycznym analizatorze immunodiagnostycznym Elecsys 2010 firmy Hitachi High-Technologies Corporation (Tokio, Japonia).

Stężenie w surowicy pozostałych analitów – leptyny, insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), aktywność swoistej dla kości fosfatazy alkalicznej (BAP) – zmierzono z użyciem następujących manualnych testów immunoenzymatycznych: Human Leptin ELISA Clinical Range Cat No RD 191001100 BioVendor (Brno, Czechy), IGF-1-EASIA Cat No KAP1581, DiAsource ImmunoAssays S.A (Louvain-la-Neuve, Belgia), BAP EIA kit Quidel Corp, (San Diego, USA), opierając się na dostarczonych przez poszczególnych producentów protokołach wykonawczych. Intensywność barwy poszczególnych dołków mierzono za pomocą automatycznego czytnika płytek ELISA Multiscan Ex (Thermo Labsystems; Finlandia) przy długości fali 450 nm. Do analizy wyników używano programu Ascent Software Version 2.6 (Thermo Labsystems; Finlandia).

Analiza statystyczna

Do analizy statystycznej wykorzystano pakiet statystyczny Statistica 10.0 (Statsoft; Tulsa, OK, USA). Zmienne ciągłe przedstawiono jako średnie, odchylenia standardowe i zakresy wartości. Rozkład zmiennych ciągłych weryfikowano testem W Shapiro–Wilka. Zmienne o rozkładzie odmiennym od normalnego normalizowano z użyciem

transformacji logarytmicznej. Do porównań zmiennych nominalnych stosowano test χ^2 lub dwustronny dokładny test Fishera. Do porównań różnic pomiędzy grupami posłużył test t-Studenta. Zmienność wewnątrzgrupową analizowano za pomocą testu t-Studenta dla par zależnych. Analizy korelacji dokonano z wykorzystaniem testu Pearsona. Za poziom istotności statystycznej uznawano wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Dane kliniczne

Charakterystykę badanej grupy w postaci danych klinicznych z okresu wcześniejszej hospitalizacji i wyników BMD przedstawiono w tabeli 1. Dwanaście dziewcząt w okresie hospitalizacji było w okresie przed menarche. U trzech pacjentek z powodu niespełnienia kryterium niedoboru masy ciała rozpoznano atypowy j.p.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy oraz wstępne wyniki badań densytometrycznych (podczas hospitalizacji w okresie dorastania)

Zmienna kliniczna	Średnia	SD	Minimum	Maksimum
Wiek hospitalizacji (lata)	14,6	2,0	11,4	22,3
Początek j.p. (lata)	13,7	1,6	10,3	17,0
Wiek wystąpienia menarche (lata)	12,4	1,2	10,0	14,5
Wiek zatrzymania miesiączek (lata)	14,3	1,6	11,1	17,8
Okres trwania j.p. przed hospitalizacją (mies.)	10,1	12,0	3,0	8,0
Okres wtórnego braku miesiączki przed hospitalizacją (mies.)	8,4	10,5	2,0	60,0
Masa ciała (kg)	36,6	5,8	28,5	49,9
Wzrost (cm)	160,0	6,9	145,0	176,0
Niedobór masy ciała w stosunku do masy należnej (%)	27,1	9,8	7,5	50,9
Ubytek masy ciała w stosunku do masy ciała sprzed choroby (%)	28	10,0	12	59,5
BMI (kg/m ²)	14,3	1,7	10,9	18,4
sdBMI	-1,59	0,69	-3,68	-0,11
BMD – total body (g/cm ²)	1,01	0,10	0,85	1,21
BMD – total body (Z-score)	-0,48	1,17	-2,80	2,59
BMD L2-L4 (g/cm ²)	0,99	0,16	0,71	1,35
BMD L2-L4 (Z-score)	-0,66	1,59	-3,2	3,08

Pacjentkom, u których stwierdzano w czasie wstępnego badania BMD Z-score < -1 , zalecano przyjmowanie witaminy D₃ w dawce 500 j.m. i suplementację wapnia (600 mg wapnia elementarnego na dobę).

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów klinicznych i wyników BMD w okresie hospitalizacji pomiędzy grupą kobiet włączonych do badania oraz grupą kobiet, która nie wzięła w nim udziału w aktualnym badaniu.

Aktualny stan zdrowia kobiet (w okresie obserwacji) przedstawiono w tabeli 2. Statystyki opisowe aktualnych danych klinicznych zamieszczono w tabeli 3.

Tabela 2. Aktualny stan zdrowia badanych (w okresie obserwacji)

	Bez objawów j.p.* lub ż.p.**	j.p.	ż.p.	BMI (kg/m ²)			Występowanie miesiączek		
				18,5–24,99	<18,5***	≥25	występowanie samoistnych miesiączek	terapia hormonalna/hormonalna antykoncepcja	aktualne karmienie piersią
Liczba kobiet	34	5	8	34	8	5	29****	16	2
%	72	11	17	72	17	11	62	34	4

* j.p. – jadłowstręt psychiczny ** ż.p. – żarłoczność psychiczna *** W grupie kobiet z BMI poniżej normy (BMI <18,5 kg/m²): u 6 kobiet (12,8%) występowała niedowaga (BMI 17–18,49 kg/m²), 2 były wychudzone (16–16,99 BMI kg/m²). U żadnej nie stwierdzono BMI <16 kg/m². **** Wliczając 5 kobiet miesiączkujących nieregularnie.

Tabela 3. Aktualne dane kliniczne

Zmienna kliniczna	Średnia	SD	Minimum	Maksimum
Wiek (lata)	26,12	3,82	20,00	36,83
Okres od hospitalizacji (lata)	11,55	3,20	5,91	18,33
Okres od początku j.p. (lata)	12,69	3,62	6,33	21,20
Masa ciała (kg)	56,54	8,50	42,50	81,00
Wzrost (cm)	164,81	6,35	152	182
BMI (kg/m ²)	20,83	2,67	16,13	27,80
Wiek wyleczenia z j.p. (lata), n = 39	18,01	2,93	12,50	25,00
Okres od początku choroby do wyleczenia (lata)	4,61	3,48	0,83	17,00
Wiek powrotu miesiączek lub wystąpienia menarche (lata)	16,75	2,63	12,50	26,00
Okres utrzymywania się wtórnego braku miesiączek (lata), n = 29	2,86	2,02	0,67	9,50

Większość badanych miała obecnie mniej niż 30 lat (43 kobiety). Menarche wystąpiło u wszystkich kobiet, które w okresie hospitalizacji były przed menarche (w tym u jednej po terapii hormonalnej). W grupie z wtórnym brakiem miesiączki stwierdzonym w czasie hospitalizacji w 17 przypadkach wystąpił samoistny powrót miesiączek, a u 18 po leczeniu hormonalnym.

Siedemnaście kobiet pali papierosy, 8 nadużywa alkoholu. Jedna choruje na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (jest leczona sulfasalazyną). Pozostałe kobiety nie przyjmują przewlekle leków, które mogą mieć wpływ na BMD.

Wyniki densytometryczne i biochemiczne (w okresie obserwacji)

Statystyki opisowe dotyczące stwierdzanych obecnie wyników densytometrycznych, hormonalnych i markerów metabolizmu kości przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Aktualne wyniki badań densytometrycznych, hormonalnych i markerów metabolizmu kości

Wynik	Średnia	SD	Minimum	Maksimum
BMD – cały szkielet (g/cm ²)	1,14	0,08	1,01	1,42
BMD – cały szkielet (T-score)	0,39	0,93	-1,1	3,7
BMD L1-L4 (g/cm ²)	0,95	0,11	0,77	1,27
BMD L1-L4 (T-score)	-0,85	0,98	-2,5	2,1
BMD b.k.k.u.* (g/cm ²)	0,85	0,1	0,64	1,14
BMD b.k.k.u. (T-score)	-0,77	0,81	-2,5	1,6
BMD szyjka kości udowej (g/cm ²)	0,76	0,1	0,58	1,1
BMD szyjka kości udowej (T-score)	-0,83	0,86	-2,4	2,3
Osteokalcyna (ng/ml)	24,22	9,53	6,54	55,39
P1NP (ng/ml)	79,82	49,07	19,25	228,7
BAP (U/l)	36,37	16,87	15,66	94,78
CTX (pg/ml)	398,42	199,78	124,6	919,3
Estradiol (pg/ml)	86,76	87,48	<5	443,7
Testosteron (ng/ml)	0,28	0,16	0,06	0,66
DHEA-S (ug/dl)	224,25	91,66	70,26	504,5
Kortyzol w surowicy (ug/dl)	19,32	8,98	8,73	46,89
Leptyna (ng/ml)	9,4	9,64	0,99	41,95
IGF-1 (ng/ml)	224,93	94,91	120,5	493,3

* b.k.k.u. – bliższy koniec kości udowej

Aktualne wyniki densytometryczne (w zależności od zakresów BMD w T-score, czyli liczby odchyłeń standardowych w porównaniu ze szczytową masą kostną) zamieszczono w tabeli 5.

Tabela 5. Aktualne wyniki gęstości mineralnej kości (zakresy wartości BMD T-score); N = 46

Lokalizacja	T-score ≥ -1 (norma)	T-score < -1 a $> -2,5$ osteopenia	T-score $\leq -2,5$ osteoporoza
Kręgosłup lędźwiowy	u 23 kobiet 50%	u 22 kobiet 47,8%	u 1 kobiety
Szyjka kości udowej	u 27 kobiet 58,7%	u 19 kobiet 41,3%	0
Bliższy koniec kości udowej	u 32 kobiet 69,6%	u 13 kobiet 28,3%	u 1 kobiety
Cały szkielet	u 45 kobiet 97,8%	u 1 kobiety	0
Jakakolwiek z lokalizacji	u 18 kobiet 39,1%	u 26 kobiet 56,5%	u 2 kobiet 4,4%

Natomiast w tabeli 6 przedstawione zostały aktualne wyniki densytometryczne w zależności od zakresów Z-score (liczba odchyłeń standardowych od średniego BMD dla wieku i płci). Obu przypadkom stwierdzonego w aktualnym badaniu obniżenia BMD w T-score (odpowiadającego wartościom densytometrycznym dla osteoporozy; T-score $\leq -2,5$) towarzyszyło obniżenie wartości BMD wyrażonego w Z-score (Z-score < -2). Z-score < -2 stwierdzono u dodatkowych 3 kobiet (z T-score $> -2,5$).

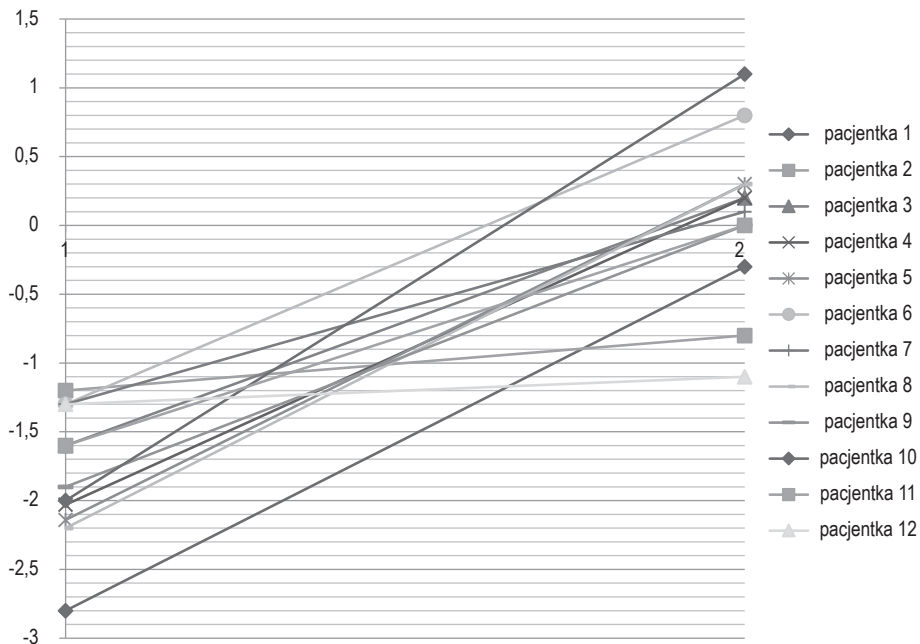
Tabela 6. Aktualne wyniki gęstości mineralnej kości – zakresy wartości BMD Z-score; N = 46

Lokalizacja	Z-score ≥ -1 (norma)	Z-score < -1 a ≥ -2 (obniżenie)	T-score < -2 (znaczne obniżenie)
Kręgosłup lędźwiowy	u 25 kobiet 54,3%	u 18 kobiet 39,1%	u 3 kobiet 6,5%
Szyjka kości udowej	u 28 kobiet 60,9%	u 16 kobiet 34,8%	u 2 kobiet 4,3%
Bliższy koniec kości udowej (b.k.k.u.)	u 32 kobiet 69,6%	u 12 kobiet 26,1%	u 2 kobiet 4,3%
Cały szkielet	u 46 kobiet 100%	0	0
Jakakolwiek z lokalizacji	u 20 kobiet 43,5%	u 21 kobiet 45,7%	u 5 kobiet 10,9%

Markery tworzenia kości (P1NP, BAP) mieściły się w granicach normy u odpowiednio 18 (40%) i 17 kobiet (37,8%). Podwyższone stężenia stwierdzono odpowiednio u 27 (60%) i 28 kobiet (62,2%). Wskaźnik resorpcji kości (CTX) był podwyższony u 7 kobiet (15,5%), a u pozostałych mieścił się w granicach normy. U wszystkich kobiet z podwyższonym CTX występowało jednocześnie podwyższenie stężenia/aktywności P1NP i BAP.

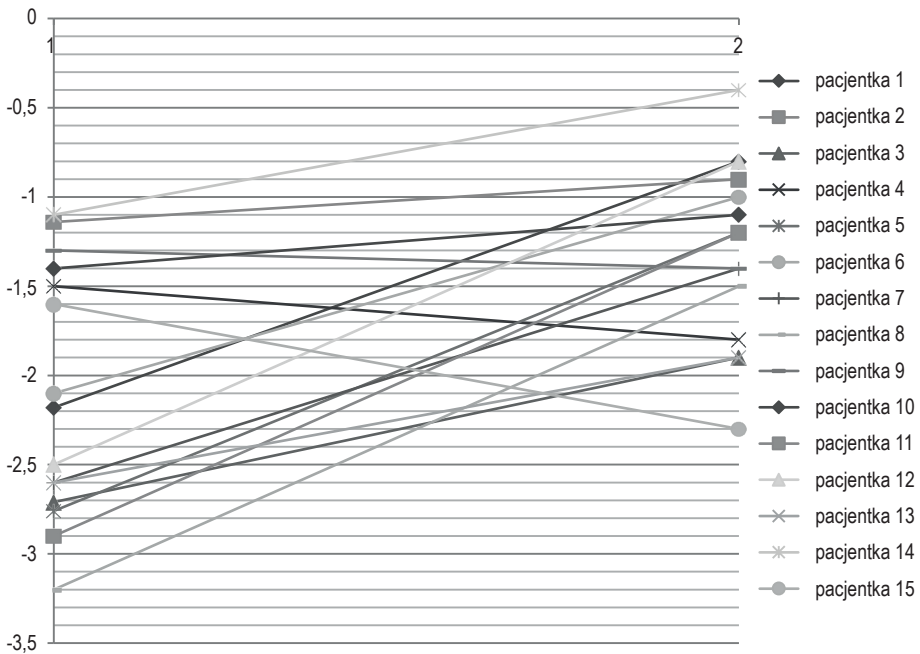
Dwukrotne badania BMD całego szkieletu (podczas hospitalizacji i obecnie) wykonano u 37 kobiet, natomiast w obrębie kręgosłupa lędźwiowego u 35. Podczas hospitalizacji (w okresie dorastania) u tych kobiet obniżenie BMD (Z-score <-1) w obrębie całego szkieletu stwierdzono w 12 przypadkach (32,4%), a w obrębie kręgosłupa lędźwiowego u 15 pacjentek (42,9%).

Na wykresach 1 i 2 umieszczono porównania aktualnych wyników BMD (Z-score) z wynikami uzyskanymi w trakcie hospitalizacji w okresie dorastania (u kobiet, u których stwierdzano wtedy obniżone BMD; Z-score <-1). U 11 z grupy 12 kobiet z obniżonym podczas hospitalizacji BMD całego szkieletu (Z-score <-1) obecnie wyniki mieściły się w granicach normy (Z-score \geq -1). U jednej BMD pozostało obniżone (Z-score wynoszące obecnie -1,1 vs. -1,3 w okresie pierwszego badania). W obrębie kręgosłupa lędźwiowego całkowita normalizacja (zmiana wartości Z-score mieszczących się w czasie pierwszego badania w granicach pomiędzy <-1 a >-2,5 do wartości Z-score \geq -1) obserwowana była u 5 badanych, a poprawa wyników (zmiana wartości z Z-score \leq -2,5 do wartości Z-score >-2) wystąpiła u 6 z grupy 15 kobiet. U trzech stwierdzono utrzymywanie się wartości BMD Z-score w zakresie mieszczącym się pomiędzy <-1 a \geq -2. U jednej nastąpiło obniżenie Z-score z -1,6 do -2,3. Porównanie wyników w Z-score wskazuje na korzystną dynamikę zmian BMD w okresie obserwacji (wykresy 1 i 2).



Wykres 1. Porównanie wyników BMD całego szkieletu (Z-score) w okresie obserwacji z wynikami z okresu hospitalizacji u pacjentek z wcześniej obniżonymi wynikami BMD

BMD – cały szkielet (Z-score)



Wykres 2. Porównanie wyników BMD kręgosłupa lędźwiowego (Z-score) w okresie obserwacji z wynikami z okresu hospitalizacji u pacjentek z wcześniej obniżonymi wynikami BMD

BMD – kręgosłup lędźwiowy (Z-score)

BMD całego szkieletu i BMD kręgosłupa lędźwiowego (Z-score) w czasie aktualnego badania w wysokim stopniu korelowały z wynikami BMD z okresu hospitalizacji (dla całego szkieletu: $r = 0,66$, $p < 0,001$; dla kręgosłupa lędźwiowego: $r = 0,67$, $p < 0,001$). Analiza wariancji wykazała znacząco niższe wyniki BMD kręgosłupa lędźwiowego (T-score $-1,9$ vs. $-0,72$; $F = 3,58$, $p < 0,04$), szyjki kości udowej (T-score $-1,64$ vs. $-0,65$; $F = 3,65$, $p < 0,03$) i b.k.k.u. (T-score $-1,58$ vs. $-0,58$; $F = 4,45$, $p < 0,02$) w grupach, które aktualnie spełniały kryteria dla j.p. lub żarłoczności psychicznej (ż.p.) w porównaniu z kobietami ich niespełniającymi. Nie stwierdzono takich różnic dla BMD całego szkieletu. Nie stwierdzono różnic statystycznych w aktualnych wynikach BMD (T-score) w którejkolwiek z badanych lokalizacji w grupach podzielonych ze względu na obecność lub brak takich czynników jak: palenie papierosów, nadużywanie alkoholu, zachorowania na osteoporozę w rodzinie. Nie stwierdzono również różnic BMD w grupach podzielonych ze względu na aktywność fizyczną (22 kobiety – mniej niż 3 godz., 12 kobiet – 3–6 godz. i 13 – powyżej 6 godz. ćwiczeń fizycznych na tydzień) i grupach podzielonych ze względu na stężenie kortyzolu, P1NP, BAP, CTX (w zakresie normy lub powyżej), estradiolu i DHEA-S (w granicach lub poniżej normy).

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy BMD (T-score) i stężeniami hormonów związanych z aktualnym stanem odżywienia (leptyna, IGF-1), stężeniami hormonów (estradiol, testosteron, kortyzol) oraz stężeniem markerów metabolizmu kości. Nie stwierdzono różnic stężeń markerów metabolizmu kości i stężeń badanych hormonów w grupach podzielonych ze względu na BMD w normie (T-score ≥ -1) lub poniżej normy (T-score < -1).

Złamania w okresie obserwacji wystąpiły u 7 kobiet (u 3 dotyczyły kości promieniowej, u 2 kości śródstopia, u 1 żebra i u 1 kciuka). W sześciu przypadkach złamania były wynikiem urazów. Przyczyną złamań kości promieniowej były urazy w trakcie uprawiania sportu. U jednej kobiety stwierdzono cechy złamania 4. kręgu lędźwiowego pierwszego stopnia według VFA. W badaniu radiologicznym nie potwierdzono jednak obecności złamania, a przyczyną deformacji była wada rozwojowa kręgosłupa (niespojenie łuku tylnego L5 i S1).

Występowanie osteoporozy w rodzinie (w każdym przypadku dotyczyło to kobiet, najczęściej babek) zgłaszało 17 kobiet (36,2%).

Dyskusja

Dotychczasowe badania prospektywne mineralizacji kości u chorych na j.p. są najczęściej badaniami krótkoterminowymi i wykazują w większości spadek BMD w początkowym okresie leczenia choroby lub brak oczekiwanych w okresie dorastania przyrostów BMD. Wzrost BMD obserwowany jest po uzyskaniu poprawy w zakresie masy ciała i po powrocie miesiączek [9, 21–29]. Kilka badań z długim czasem obserwacji wskazuje na możliwość normalizacji wyników BMD [10, 11, 30] lub na utrzymywanie się obniżonego BMD wiele lat od rozpoznania i podjęcia leczenia j.p. [12–15].

Nasze badanie obejmuje dość długi okres obserwacji od podjęcia leczenia (11,6 \pm 3,2 lat) i dotyczy stosunkowo jednorodnej grupy pod względem okresu trwania j.p. i wtórnego braku miesiączek przed hospitalizacją. Obserwowana grupa w końcowym punkcie obserwacji była w większości w wieku, w którym możliwy jest jeszcze wzrost BMD (43 osoby w wieku pomiędzy 20. a 30. rokiem życia). Dodatkowo wpływ wieku obserwowanej grupy kobiet mógł ulec wzmocnieniu poprzez fakt, że w j.p. w okresie dorastania może dochodzić do opóźnienia dojrzewania kośćca (co znajduje odzwierciedlenie w opóźnieniu wieku szkieletowego).

Opisywane badanie wskazuje na możliwość normalizacji BMD u kobiet, które leczone były w okresie dorastania z powodu j.p. Porównanie wyników badań BMD w zakresie całego szkieletu i kręgosłupa lędźwiowego z aktualnymi wynikami wskazuje na znaczącą poprawę lub normalizację BMD (Z-score) w większości przypadków, w których początkowo stwierdzono obniżone wyniki. Korzystne zmiany mogą mieć związek z relatywnie krótkim okresem choroby i wtórnego braku miesiączki przed hospitalizacją, długim okresem obserwacji i dobrymi wynikami leczenia. Nie można również wykluczyć nadrozpoznowalności obniżonego BMD (w Z-score) podczas hospitalizacji, które może być związane z odnoszeniem wyników badania do wieku kalendarzowego, a nie wieku szkieletowego [25, 31, 32]. Wyniki obecnego badania

są zgodne z innymi badaniami, w których po przywróceniu prawidłowej masy ciała wykazywano możliwość poprawy BMD do wartości prawidłowych [10, 11].

Aktualnie obniżenie wartości BMD w którejkolwiek z badanych lokalizacji (T-score <-1 do $>-2,5$), odpowiadające densytometrycznym wartościom dla osteopenii, występowało u 56,5% kobiet, a tylko u 2 kobiet (4,3%) stwierdzono wartości BMD typowe dla osteoporozy (T-score $\leq-2,5$). Z-score <-2 stwierdzono w 5 przypadkach (10,9%), w tym w 2 przypadkach jednocześnie występowało T-score $\leq-2,5$.

W innych badaniach densytometryczne wartości BMD dla osteoporozy stwierdzono u 21–44% [26, 29, 33–36], a wartości dla osteopenii u 48–92% kobiet z wywiadem j.p. [26, 29, 33–37]. Brooks i wsp. [12] po upływie średnio 11,4 lat od rozpoznania j.p. stwierdzili wartości BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, szyjki kości udowej i b.k.k.u. odpowiadające osteopenii u 50% kobiet, a dla osteoporozy u 35%. Gorsze wyniki BMD w tym badaniu można tłumaczyć dłuższym niż u badanych przez nas kobiet okresem amenorrhea przed rozpoczęciem leczenia ($2,1\pm 2,5$ vs. $0,7\pm 0,88$ lat). Być może nie bez wpływu na wyniki pozostaje niejednorodność grupy dotycząca wieku badanych – tylko 19% stanowiły dziewczęta przed 19. rokiem życia. W innym badaniu, przeprowadzonym średnio po 6 latach od wyleczenia [15], osteopenię stwierdzono u 12 z 18 badanych w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i kości udowej, a u 2 odnotowano wartości dla osteoporozy. Z BMD korelowały okres amenorrhea i stosunek długości czasu od wyleczenia do długości czasu choroby. Obniżone BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego, b.k.k.u. i całego szkieletu stwierdzili również Wentz i wsp. [16, 38] w 11 lat od rozpoznania j.p. Po następnych 4 latach obserwacji odnotowano wzrost BMD całego szkieletu i kręgosłupa lędźwiowego oraz tendencję wzrostową w zakresie b.k.k.u. I tak u 8 z 11 badanych stwierdzono wówczas obniżone BMD, ale u żadnej osoby nie stwierdzano wartości dla osteoporozy. W innym badaniu [8] osteoporozę stwierdzono u 8% kobiet z dobrymi wynikami leczenia j.p. z początkiem w okresie dojrzewania.

W niniejszym badaniu u żadnej z badanych kobiet nie stwierdzono złamań w obrębie kręgosłupa metodą VFA. W przeciwieństwie do naszego badania Di Vasta i wsp. [39] w trakcie 18-miesięcznej obserwacji młodych kobiet (średnia wieku na początku badania $18,1\pm 2,7$ lat) stwierdzili obecność cech asymptomatycznych złamań w obrębie kręgosłupa u 2 kobiet (2,5% badanych) na początku badania i następnie 10 złamań u 9 kobiet (12,5%). Nie wiadomo jednak, czy złamania były potwierdzone radiologicznie. Średnie Z-score kręgosłupa lędźwiowego było w tym badaniu niższe niż w badanej przez nas grupie.

W badanej przez nas grupie 14,9% kobiet zgłaszało występowanie złamań kości w okresie obserwacji, ale jedynie w 1 przypadku było to złamanie bez wyraźnego urazu. W porównywalnej pod względem wieku i czasu obserwacji grupie Wentz i wsp. [38] po upływie ok. 11 lat od początku choroby stwierdzili, że kobiety z j.p. zgłaszały złamania podobnie często jak w grupie kontrolnej. Po następnych 4 latach obserwacji nie stwierdzono dalszych złamań w grupie kobiet z obniżonym BMD [16]. Z kolei Maugars i wsp. [24] w trakcie 30-miesięcznej obserwacji stwierdzili złamania niskoenergetyczne u 22% badanych. Badane przez nich kobiety były jednak grupą bardzo niejednorodną pod względem okresu choroby (od pół roku do 22 lat), miały znacznie

dłuższy średni okres choroby i okres amenorrhea oraz znacznie niższe wyniki BMD niż odnotowane przez nas. W rekrutowanej z całej populacji dużej grupie kobiet (50% nigdy nieleczonych) [36] stwierdzono występowanie złamań u 30% badanych. Kobiety te również miały dłuższy okres j.p. i amenorrhea, a w czasie badania miały niższe BMI w porównaniu z naszą grupą. Wartości BMD u 34% z nich spełniały kryteria densytometryczne dla osteoporozy.

Na wyniki BMD w obecnym badaniu negatywny wpływ miał aktualny stan zdrowia kobiet (utrzymywanie się objawów j.p. lub ż.p.). W wielu wcześniejszych badaniach również wskazywano na podstawowe znaczenie przyrostu masy ciała i powrotu do zdrowia jako czynników związanych z poprawą mineralizacji kości [9, 21, 22–29].

U większości kobiet stwierdzono zwiększone stężenia markerów tworzenia kości, a u pozostałych stężenia mieściły się w granicach normy. U 15,6% stwierdzono zwiększone stężenie markerów tworzenia kości z jednoczesnym wzrostem stężenia markera resorpcji. Uzyskane przez nas wyniki mogą wskazywać na wzmożone tempo tworzenia kości i u niektórych zwiększoną ich przebudowę. Są one zgodne z wynikami badania Hotty i wsp. [23], w którym u kobiet z BMI >16,4 kg/m² obserwowano ustępowanie typowych dla dorosłych kobiet chorujących na j.p. zmian markerów metabolizmu kości (obniżenie stężeń markerów tworzenia kości i zwiększone stężenia markerów resorpcji). Również inni autorzy [10, 28] stwierdzili wzrost stężenia markerów tworzenia kości po przywróceniu prawidłowej masy ciała. W przeciwieństwie do innych badań [28, 35] nie odnotowaliśmy różnic w stężeniach/aktywności markerów resorpcji i tworzenia kości u kobiet z wartościami densytometrycznymi BMD odpowiadającymi densytometrycznym wartościom dla osteopenii w stosunku do tych z prawidłowymi wynikami BMD, co może być związane ze stosunkowo dobrym stanem odżywienia badanych przez nas kobiet, które w większości nie spełniały już kryteriów diagnostycznych dla j.p.

Ograniczenia badania

Głównym ograniczeniem naszego badania jest stosunkowo niewielka grupa osób, które się do niego zgłosiły (30,5% zaproszonych do udziału w projekcie). Jednak, jak wspomniano powyżej, nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w zakresie czynników klinicznych i wyników BMD w okresie hospitalizacji pomiędzy kobietami, które zgłosiły się bądź nie w celu wykonania badań obecnie.

Innym ograniczeniem jest fakt, że badania densytometryczne na początku badania i po okresie obserwacji były wykonane za pomocą innego aparatu densytometrycznego. W związku z tym nie mieliśmy możliwości porównania zmian BMD w g/cm². Porównanie wartości Z-score, chociaż bliższe prawdy, może być również obarczone pewnym błędem. Ponieważ w badaniu w okresie hospitalizacji określano BMD L2-L4, a w obecnym badaniu BMD L1-L4, do porównań zmian BMD w obrębie kręgosłupa lędźwiowego również należy podejść z pewną dozą ostrożności.

Wnioski

Badanie wskazuje, że wczesne wdrożenie efektywnego leczenia j.p. z początkiem w okresie dorastania może zapobiegać wystąpieniu osteoporozy i złamaniom osteoporotycznym w przyszłości. U znacznego odsetka kobiet z epizodem j.p. w okresie dorastania stwierdza się jednak występowanie obniżonej gęstości mineralnej kości. Niższa gęstość mineralna kości u kobiet leczonych z powodu jadłowstrętu psychicznego w okresie dorastania związana jest z aktualnym występowaniem objawów jadłowstrętu psychicznego lub żarłoczności psychicznej.

Piśmiennictwo

1. Teng K. *Premenopausal osteoporosis, an overlooked consequence of anorexia nervosa*. Clev. Clin. J. Med. 2011; 78(1): 50–57.
2. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rozzoli R. *Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence*. J. Clin. Endocr. Metab. 1991; 73(3): 555–563.
3. Hsu LKG, Crisp AH, Callender JS. *Psychiatric diagnoses in recovered and unrecovered anorexics 22 years after onset of illness: a pilot study*. Compr. Psychiat. 1992; 33(2): 123–127.
4. Swenne I. *Weight requirements for return of menstruations in teenage girls with eating disorders, weight loss and secondary amenorrhea*. Acta Paediatr. 2004; 93(11): 1449–1455.
5. Golden NH. *Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa*. Adolesc. Med. 2003; 14(1): 97–108.
6. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klubanski A. *Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocr. Metab. 1996; 81(11): 3864–3870.
7. Mehler PS, Cleary BS, Gaudani JL. *Osteoporosis in anorexia nervosa*. Eat. Disord. 2011; 19(2): 194–202.
8. Halvorsen I, Platou D, Høiseth A. *Bone mass eight years after treatment for adolescent-onset anorexia nervosa*. Eur. Eat. Disord. Rev. 2012; 20(5): 386–392.
9. Baker D, Roberts R, Towell T. *Factors predictive of bone mineral density in eating-disordered women: a longitudinal study*. Int. J. Eat. Disorder 2000; 27(1): 29–35.
10. Audi L, Vargas DM, Gusinye M, Yeste D, Mari G, Carrascosa A. *Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa*. Pediatr. Res. 2002; 51(4): 497–504.
11. Bass SL, Saxon L, Corral AM, Rodda CP, Stauss BJG, Reidpath D i wsp. *Near normalization of lumbar spine bone density in young women with osteopenia recovered from adolescent onset anorexia nervosa: a longitudinal study*. J. Pediatr. Endocr. Met. 2005; 18(9): 897–907.
12. Brooks ER, Ogden BW, Cavalier DS. *Compromised bone density 11,4 years after diagnosis of anorexia nervosa*. J. Womens Health 1998; 7(5): 567–574.
13. do Carmo I, Mascarenhas M, Macedo A, Silva A, Santos I, Bouça D i wsp. *Study of bone density change in patients with anorexia nervosa*. Eur. Eat. Disord. Rev. 2007; 15(6): 457–462.
14. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow Ch, Atkinson R, Patel S. *Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disorder 2000; 28(1): 107–112.

15. Ward A, Brown N, Treasure J. *Persistent osteopenia after recovery from anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disorder 1997; 22(1): 71–75.
16. Wentz E, Mellström D, Gillberg IC, Gillberg C, Råstam M. *Brief report: Decreased bone mineral density as a long-term complication of teenage-onset anorexia nervosa*. Eur. Eat. Disord. Rev. 2007; 15(4): 290–295.
17. Lukas AR, Melton LJ, Crowson CS, O’Fallon WM. *Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study*. Mayo Clin. Proc. 1999; 74(10): 972–977.
18. Vestergaard P, Emborg Ch, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. *Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa and other eating disorders – a nationwide register study*. Int. J. Eat. Disorder 2002; 32(3): 301–308.
19. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. *Vertebral fracture assessment using semiquantitative technique*. J. Bone Miner. Res. 1993; 8(9): 1137–1148.
20. WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders*. World Health Organization; 1992.
21. Jagielska G, Wolańczyk T, Komender J, Tomaszewicz-Libudziec C, Przedlacki J, Ostrowski K. *Bone mineral content and bone mineral density in adolescent girls with anorexia nervosa – longitudinal study*. Acta Psychiat. Scand. 2001; 104(2): 131–137.
22. Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R. *Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocr. Metab. 1991; 72(3): 602–606.
23. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. *The importance of body weight history in the occurrence and recovery of osteoporosis in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers*. Eur. J. Endocrinol. 1998; 139(3): 276–283.
24. Maugars YM, Berthelot JM, Forestier R, Mammari N, Lalande S. *Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa*. Eur. J. Endocrinol. 1996; 135(5): 591–597.
25. Miller KK, Lee EE, Lawson EA i wsp. *Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocr. Metab. 2006; 91(8): 2931–2937.
26. Olmos JM, Valero C, del Barrio AG i wsp. *Time course of bone loss in patients with anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disorder. 2010; 43(6): 537–542.
27. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR. *The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa: a longitudinal study*. JAMA 1991; 265(9): 1133–1138.
28. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA i wsp. *Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocr. Metab. 2002; 87(9): 4177–4185.
29. Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk C, Herzog W. *Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa*. J. Clin. Endocr. Metab. 2001; 86(11): 5227–5233.
30. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wuster C i wsp. *Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11,7 years after first administration*. J. Bone Miner. Res. 1993; 8(5): 597–605.
31. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharian M. *Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa*. BJOG-Int. J. Obstet. Gynaecol. 2008; 115(3): 304–315.
32. Stone M, Briody J, Kohn MR, Clarke S, Madden S, Cowell CT. *Bone changes in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Adolescent Health 2006; 39(6): 835–841.
33. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Mickley D, Miller K i wsp. *Prevalence and predictive factors for regional osteopenia in women with anorexia nervosa*. Ann. Intern. Med. 2000; 133(10): 790–794.

34. Klibanski A, Biller BMK, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. *The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocr. Metab. 1995; 80(3): 898–904.
35. Legroux-Gerot I, Vignau J, D'Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Dequesnoy B i wsp. *Evaluation of bone loss and its mechanisms in anorexia nervosa*. Calcified Tissue Int. 2007; 81(3): 174–182.
36. 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): 561–566.
37. Grinspoon S, Miller K, Herzog D, Clemmons D, Klibanski A. *Effects of recombinant human Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 and estrogen administration on IGF-1, IGF Binding Protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in anorexia nervosa: A randomized-controlled study*. J. Clin. Endocr. Metab. 2003; 88(3): 1142–1149.
38. Wentz E, Mellström D, Gillberg C, Sundth V, Gillberg IC, Råstam M. *Bone density 11 years after anorexia nervosa onset in a controlled study of 39 cases*. Int. J. Eat. Disorder 2003; 34(3): 314–318.
39. DiVasta AD, Feldman HA, Gordon CM. *Vertebral fracture assessment in adolescents and young women with anorexia nervosa: a case series*. J. Clin. Densitom. 2014; 17(1): 207–211.

Adres: Gabriela Jagielska
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-691 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63A

Otrzymano: 22.02.2016

Zrecenzowano: 8.04.2016

Otrzymano po poprawie: 8.05.2016

Przyjęto do druku: 13.05.2016