

Zaburzenia mineralizacji kości jako powikłanie jadłowstrętu psychicznego – etiologia, rozpowszechnienie, przebieg i leczenie

Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa – etiology, prevalence, course and treatment

Gabriela Jagielska¹, Jerzy Przedlacki², Zbigniew Bartoszewicz³,
Ewa Racicka¹

¹Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego WUM

²Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM

³Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii WUM

Summary

Anorexia nervosa (AN) most often has its onset in adolescence, which is a crucial period to achieve peak bone mass. The hormonal abnormalities (hypoestrogenism, hypercortisolism, decreased secretion of dehydroepiandrosterone, testosterone, insulin-like growth factor) and malnutrition are associated with profound bone mineralization disorders. Densitometric bone mineral density (BMD) values for osteopenia and osteoporosis were found respectively in 35–98% and 13–50% of women with AN. Prospective studies indicate a further decline in BMD at the beginning of treatment and a crucial importance of weight gain and return of spontaneous menses for its growth. Due to frequent chronic and relapsing course of AN densitometric assessment of BMD is recommended in all patients with AN and amenorrhea lasting around twelve months. In order to establish standards for the treatment of osteoporosis in AN, studies on pharmacological treatment are conducted. There are promising results indicating the improvement in BMD after treatment with physiologic oestrogen replacement treatment and sequential administration of medroxyprogesterone in teenage girls and bisphosphonates in adult women. Supplementation of vitamin D and adequate consumption of calcium from diet are recommended. Further studies on the effectiveness of long-term treatment of osteoporosis with regard to the possibility of increase in BMD and reducing the risk of osteoporotic fractures are needed.

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, osteoporoza, gęstość mineralna kości

Key words: anorexia nervosa, osteoporosis, bone mineral density

Wstęp

Szczyt zachorowalności na jadłowstręt psychiczny (j.p.) przypada na 14.–18. rok życia. W około 85% jego początek ma miejsce przed 20. rokiem życia, a w prawie 100% przed 25. rokiem życia [1]. Jest to kluczowy okres dla osiągnięcia szczytowej masy kostnej, ponieważ 90% szczytowej masy kostnej u zdrowych kobiet osiągnane jest ok. 15. roku życia, a szczytowa masa kostna ok. 17.–22. r.ż. [2]. Niedożywienie, związane z nim zaburzenia hormonalne oraz często występujący przewlekły lub nawrotowy charakter choroby powodują, że kobiety z j.p. są zagrożone osteopenią lub osteoporozą w młodym wieku. W pracy przedstawiono przegląd literatury dotyczący etiologii, rozpowszechnienia, przebiegu oraz postępowania w zaburzeniach mineralizacji kości w j.p.

Etiologia zaburzeń mineralizacji kości w jadłowstręcie psychicznym

Osteoporoza w j.p. jest uwarunkowana wieloczynnikowo. Za czynniki z nią związane uważa się: skrajne ograniczenia przyjmowanego pożywienia, niską masę ciała i zaburzone wydzielanie hormonów wywierających wpływ na metabolizm kości (hipoestrogenizm, hiperkortyzolemia, obniżone stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), dehydroepiandrosteronu (DHEA) i testosteronu) [3–9]. Podstawową rolę w powstawaniu zaburzeń metabolizmu kości w j.p. przypisuje się deficytowi estrogenów, które wywierają wpływ antyresorpcyjny. Większy stopień zaburzeń mineralizacji kości u chorych z j.p. w porównaniu z kobietami o innych przyczynach hipogonadyzmu hipogonadotropowego wskazuje na znaczący i niezależny wpływ czynników związanych z odżywianiem na gęstość mineralną kości (bone mineral density – BMD) [10, 11].

Jedna z hipotez dotyczących wpływu niedożywienia na BMD zakłada, że w stanach głodzenia dochodzi do zmniejszenia wydzielania IGF-1, który ma kluczowy wpływ na metabolizm kości oraz na oś gonadalną [12, 13].

Niektórzy autorzy uważają, że w etiologii osteoporozy w j.p. znaczenie może mieć obniżone stężenie leptyny (związane z niską masą tkanki tłuszczowej w j.p.) poprzez zmniejszenie tworzenia kości korowej i brak jej protekcyjnego wpływu na metabolizm kości (hamowanie resorpcji kości) [14]. Jednak kiedy w analizie uwzględni się inne czynniki zależne od stanu odżywienia, leptyna przestaje być czynnikiem bezpośrednio wpływającym na BMD [9]. Niezależnym czynnikiem wpływającym na metabolizm kości może być neuropeptyd Y, którego zwiększone wydzielanie jest związane z niskimi stężeniami markerów tworzenia i resorpcji kości u adolescentek z j.p. [8, 10]. Wpływ greliny na BMD może być pośredni i związany z jej wpływem na sekrecję hormonu wzrostu, kortyzolu oraz oś gonadalną [7].

Mechanizm, w którym dochodzi do obniżenia BMD, może różnić się w grupie chorych nastolatek i dorosłych kobiet. U dziewcząt chorujących na j.p. dochodzi do zahamowania wzrastania i opóźnienia dojrzewania kości. Ponadto zmniejsza się u nich tempo obrotu kostnego, a przyrost masy kostnej jest mniejszy niż w grupie rówieśniczek [9, 15]. Stwierdza się u nich obniżone stężenia markerów tworzenia kości przy

porównywalnych lub niższych niż w grupie kontrolnej markerach resorpcji [15, 16]. U dorosłych kobiet obserwuje się wzrost resorpcji kości w stosunku do ich tworzenia [7]. Podobnie jak w pierwszych latach po menopauzie, w początkowym okresie j.p. może występować wysoki obrót kostny [17].

Rozpowszechnienie zaburzeń mineralizacji kości wśród kobiet chorych na jadłowstręt psychiczny

Pierwsze doniesienia na temat osteoporozy w j.p. oparte były na ocenie badań radiologicznych nadgarstka [18] i kręgosłupa [19], w których stwierdzano rozrzedzenie struktury kostnej oraz obecność złamań kompresyjnych kręgow. Rozwój, coraz większa precyzja i dostępność badań densytometrycznych umożliwiły wykazanie, że do obniżenia BMD w j.p. dochodzi wcześniej i jest ono częstym powikłaniem tej choroby. Niekorzystne zmiany mineralizacji kości są obserwowane wcześniej w obrębie aktywniejszej metabolicznie kości beczkowej [20–22], w obrębie której dochodzi do głębszych zaburzeń mineralizacji [23].

BMD zależna jest od okresu trwania choroby [4, 21, 24–26]. U nastolatk z krótkim okresem od rozpoznania j.p. (od 2,5 do 12 mies.) [27] nie wykazano znamiennej statystycznie obniżenia BMD w zakresie całego szkieletu i kręgosłupa lędźwiowego w stosunku do norm dla wieku. Jednak w innym badaniu, w grupie adolescentek, u których postawiono rozpoznanie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, stwierdzono obniżenie BMD kręgosłupa lędźwiowego w porównaniu z grupą kontrolną, a roczna utrata masy kostnej wynosiła 1% [28].

Istotny wpływ na BMD w j.p. ma również okres utrzymywania się wtórnego braku miesiączki [16, 18, 21–23, 25, 29–32]. Według jednego z badań brak miesiączki trwający powyżej 20 miesięcy związany był z BMD w zakresie wartości dla osteopenii u prawie wszystkich badanych, podczas gdy u chorych z okresem krótszym niż 20 miesięcy – u 50% [24]. Wartości BMD odpowiadające kryterium densytometrycznemu dla osteoporozy stwierdzane były u 38% kobiet z 24-miesięcznym okresem wtórnego braku miesiączki [33, 34].

Wśród dorosłych kobiet z j.p. wykazano, że ok. 50% z nich ma znacznie obniżoną BMD (T-score < -2SD) oraz że jest ona niższa u chorych z początkiem choroby w okresie adolescencji (przy porównywalnym okresie trwania choroby) [35]. W badaniach dotyczących większych grup młodych kobiet [3, 13, 33, 36–38] stwierdzano wartości BMD (w różnych lokalizacjach) dla osteopenii u 48–92%, a osteoporozy u 21–38%. W grupie 214 kobiet, które chorowały na j.p. (rekrutowanych z ogólnej populacji; 50% nigdy nie hospitalizowanych), wartości BMD dla osteopenii w którejkolwiek z badanych lokalizacji (kręgosłup lędźwiowy, kość udowa, cały szkielet) stwierdzono u 52%, dla osteoporozy u 34%, a wyniki w granicach normy tylko u 13,8% [38]. U chorych z przewlekłym przebiegiem choroby stwierdzano BMD na granicy i poniżej progu łamliwości kości w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej odpowiednio nawet u 45% i 75% badanych [39].

Przebieg zaburzeń mineralizacji kości u chorych na jadłowstręt psychiczny

Większość badań dotyczących zaburzeń mineralizacji kości to badania jednorazowe, przeprowadzane w okresie choroby, lub też są to krótkoterminowe obserwacje zmian BMD w trakcie leczenia j.p.

W badaniu prospektywnym nastolatków z j.p. [40] stwierdzono wzrost odsetka chorych z obniżoną BMD w początkowym okresie leczenia. W przypadku kręgosłupa lędźwiowego wynikało to z rzeczywistego spadku, a w przypadku całego szkieletu – z braku wzrostu BMD (g/cm^2). Podobne wyniki uzyskano również w innych badaniach [9, 41]. Podczas 12-miesięcznej obserwacji Soyka i wsp. stwierdzili wzrost odsetka dziewcząt z obniżoną BMD kręgosłupa lędźwiowego z 37% do 71%, pomimo że 65% badanych w tym czasie osiągnęło prawidłową masę ciała [9].

Badania wskazują, że tempo ubytku masy kostnej u kobiet z j.p. jest wyższe niż w osteoporozie pomenopauzalnej [26, 30, 42, 43]. Roczne tempo obniżania BMD u kobiet chorych na j.p. określono na 2,6% w obrębie kręgosłupa lędźwiowego i 2,4% dla odcinka bliższego kości udowej [42]. Ruegsegger i wsp. [43] stwierdzili, że w ciągu roku dochodzi do utraty ok. 3% kości beczkowej. W jednym z badań wykazano, że gwałtowny spadek BMD kończy się po czterech miesiącach realimentacji [26].

Poprawa BMD zależna jest od poprawy masy ciała i powrotu miesiączek [21, 26, 31, 36, 42, 44–51]. W ciągu sześciu miesięcy po przywróceniu prawidłowej masy ciała u kobiet z j.p. obserwowano wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego o 1,8% oraz o 3,3% w obrębie szyjki kości udowej [30].

Miller i wsp. [42] wykazali, niezależny od innych czynników, pozytywny wpływ powrotu miesiączek na BMD kręgosłupa lędźwiowego i niezależny wpływ poprawy masy ciała na BMD kości udowej. U osób dorosłych graniczną wartością indeksu masy ciała (body mass index – BMI) dla wzrostu BMD jest $16,4 \pm 0,3 \text{ kg}/\text{m}^2$, a stopień obniżenia BMD związany jest z okresem utrzymywania się BMI poniżej 15 i $16 \text{ kg}/\text{m}^2$ [52]. Halvorsen i wsp. [36] wykazali, że w ok. ośmioletnim okresie obserwacji z BMD kręgosłupa lędźwiowego i kości udowej ściśle związane było aktualne BMI, a negatywny wpływ na BMD miał okres braku miesiączki trwający powyżej dwóch lat. Poprawa BMD w zakresie kości zbitej następuje wolniej w stosunku do kości beczkowej [32, 49].

Wykazano, że większy wzrost BMD obserwuje się w grupie dziewcząt poniżej 18. r.ż. [29] oraz że w wieku dorastania wyższego przyrostu BMD można spodziewać się u dziewcząt młodszych i z pierwotnym brakiem miesiączki [40]. Castro i wsp. [53] wykazali, że u dziewcząt z dobrymi wynikami leczenia j.p., u których na początku badania stwierdzono obniżone wartości BMD (na poziomie densytometrycznego kryterium dla osteoporozy), roczny wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej wynosił odpowiednio 9,1% i 4,5%. Był on trzykrotnie wyższy niż w grupie kontrolnej. Badanie to wskazuje, że dziewczęta z epizodem j.p., które wyzdrowieją w okresie adolescencji, mogą dogonić w zakresie mineralizacji swoje zdrowe rówieśniczki.

Długoterminowe badania prospektywne dają niespójne wyniki co do możliwości przywrócenia prawidłowych wartości BMD u kobiet, które chorowały na j.p. Niektóre wskazują na wzrost i normalizację BMD po przywróceniu prawidłowej masy ciała [24, 46], inne na przetrwanie obniżonej BMD pomimo powrotu do zdrowia [9, 47, 48, 54–57].

Badania dorosłych kobiet z j.p. [52, 58] wskazują, że normalizacja wskaźników resorpcji i tworzenia kości następuje po osiągnięciu BMI powyżej $16,4 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$ oraz że marker tworzenia kości koreluje dodatnio z BMI i IGF-1, a marker resorpcji kości ujemnie z BMI. Co ciekawe, po zastosowaniu całkowitej hiperalimentacji dożylniej po kilku dniach obserwowano wzrost stężenia markera tworzenia kości, ale marker resorpcji nadal był podwyższony. Autorzy sugerują, że spadek tworzenia kości w j.p. wynika z niedożywienia, a wzrost resorpcji może mieć związek z niedoborem estrogenów [58].

Przebieg zaburzeń mineralizacji kości u chorych na jadłowstręt psychiczny – zaburzenia mikroarchitektury kości

W przeciwieństwie do starszych osób z osteoporozą, u których densytometryczne wyniki BMD są dobrym wskaźnikiem ryzyka złamań, w grupie młodych osób, które nie osiągnęły jeszcze szczytowej masy kostnej, wartość prognostyczna BMD podawana jest w wątpliwość. W okresie adolescencji obniżona BMD może mieć związek z zahamowaniem pokwitania i wzrostu kości. Wskazuje się na istnienie w okresie dorastania systematycznego błędu w ocenie BMD metodą DXA (dual-energy X-ray absorptiometry), który wynika z różnic osobniczych wieku, w którym dochodzi do pokwitania i skoku wzrostowego, oraz że u niższych dzieci stwierdza się niższe wartości BMD. Dlatego obniżona BMD w okresie adolescencji może nie być związana z jakością kości i zaburzeniami mikroarchitektury, a u kobiet, które w okresie późnej adolescencji wyzdrowiały z j.p., można spodziewać się poprawy BMD w ciągu kilku lat po wyzdrowieniu [59]. W związku z tym proponuje się, żeby u adolescentów, w przeciwieństwie do osób dorosłych, nie posługiwać się terminami osteopenia (T-score pomiędzy -1 a $-2,5\text{SD}$) i osteoporoza (T-score $< -2,5\text{SD}$), a raczej używać terminów obniżenie masy kostnej lub słaby przyrost masy kostnej [60].

Pomimo tych wątpliwości badania przy użyciu tomografii komputerowej (fpVCT) wskazują na towarzyszące obniżonym wartościom BMD zaburzenia mikroarchitektury kości [61]. Podobne zaburzenia wykazano w grupie adolescentek chorujących na j.p. z BMD porównywalną z wartościami stwierdzanymi u zdrowych dziewcząt [59].

W badaniach biopsyjnych kości u chorych na j.p. z głębokimi zaburzeniami mineralizacji kości uzyskiwano obraz charakterystyczny dla osteoporozy: obecność cieńszych beleczek kostnych z minimalną aktywnością osteoblastów i osteoklastów [62] bądź też wzrost powierzchni resorpcyjnych z nieznacznie podwyższoną liczbą osteoklastów [63].

Złamania kości u chorych na jadłowstręt psychiczny

Konsekwencją osteoporozy są bezurazowe lub niskoenergetyczne złamania kości. Najczęściej dochodzi do złamań w typowych dla osteoporozy lokalizacjach (kręgosłup, kość promieniowa, szyjka kości udowej). Donoszono również o złamaniach w obrębie kości miednicy, kości ramiennej, mostka, żeber, obojczyka i śródstopia [18, 23, 62, 64–66].

W trakcie 18-miesięcznej obserwacji z zastosowaniem metody Genanta, w grupie młodych kobiet z j.p. w 12,5% przypadków zauważono zmiany podejrzone o występowanie asymptomatycznych złamań kręgosłupa [67].

Ryzyko złamań jest szczególnie wysokie u chorujących przewlekle, gdy choroba trwa powyżej 7–10 lat, a do złamań osteoporotycznych może dochodzić u kobiet nawet w trzeciej dekadzie życia [30].

Wśród 214 młodych i w średnim wieku kobiet rekrutowanych z całej populacji (50% nigdy nie hospitalizowanych), z okresem choroby wynoszącym średnio 5,5 roku, u 30% doszło do złamań, w tym u 36% stwierdzono złamania mnogie, a u 42% złamania atraumatyczne [38].

W populacyjnym badaniu retrospektywnym [68] stwierdzono, że w okresie 40 lat po rozpoznaniu j.p. u 57% badanych wystąpiły złamania kręgosłupa, kości udowej lub promieniowej, a standaryzowane ryzyko złamań (czyli liczba złamań w porównaniu z oczekiwanymi w populacji) wynosiła 2,9. W innym tego typu badaniu wskaźnik wystąpienia złamań wynosił 1,98 (dla złamań szyjki kości udowej – 7,17, a dla kręgosłupa – 3,49). Znaczący wzrost ryzyka złamań był obserwowany w szczególności po ponad roku od postawienia rozpoznania, a zwiększone ryzyko obecne było przez ponad 10 lat od postawienia diagnozy [69].

Postępowanie w zaburzeniach mineralizacji kości u chorych z jądłowstrętem psychicznym

Podstawowe znaczenie w zapobieganiu osteoporozie w j.p. ma wczesne rozpoznanie choroby. Bardzo ważne jest również informowanie chorych o występujących u nich powikłaniach lub zagrożeniu nimi (w tym o obniżeniu gęstości mineralnej kości, osteoporozie, zwiększonym ryzyku złamań), motywowanie do leczenia, normalizacji sposobu odżywiania oraz jak najszybsze przywrócenie prawidłowej masy ciała oraz samoistnych miesiączek.

Wykonanie badania densytometrycznego zalecane jest u osób z zaburzeniami odżywiania się i brakiem miesiączki trwającymi ok. 12 miesięcy [70].

U osób z obniżoną BMD zaleca się suplementację wapniem i witaminą D, aczkolwiek nie wpływa ona znacząco na BMD u chorych z utrzymującym się niedożywieniem i brakiem miesiączek [9, 45]. W Polsce zaleca się suplementację witaminą D w okresie od września do kwietnia. Dawka dla dzieci i młodzieży wynosi 600–1000 IU/dobę, a dla dorosłych 800–2000 IU/dobę. W przypadku gdy synteza w skórze jest niewystarczająca, zaleca się suplementację przez cały rok (przyjmuje się, że wystarczająca synteza w skórze dotyczy osób, które w okresie kwiecień–wrzesień 2–3 razy w tygodniu eksponują na słońce co najmniej 18% swojego ciała (odsłonięte ramiona i częściowo odsłonięte nogi) bez użycia kremów do opalania chroniących przed promieniowaniem UV, pomiędzy godziną 10.00 a 15.00). U osób z osteoporozą zalecane jest badanie stężenia 25(OH)D w surowicy. Przy stężeniach wskazujących na niedobór lub suboptymalne stężenie (odpowiednio poniżej 20 ng/mL i od 20–30 ng/mL) zaleca się stosowanie przez 1–3 miesiące dawek terapeutycznych (w ciężkim niedoborze od 1 000 do 10 000/dobę; w zależności od wieku i masy ciała). Badanie stężenia 25(OH)D powinno być powtórzone po 3–4 miesiącach, a następnie monitorowane co pół roku [71]. Suplementacja wapnia wydaje się mieć negatywny bilans pomiędzy korzyściami a niekorzystnymi skutkami jej zastosowania i nie powinna być stosowana rutynowo w profilaktyce lub leczeniu osteoporozy.

Obecnie preferuje się pokrywanie zapotrzebowania wapnia poprzez odpowiednią dietę, a nie suplementację [72].

Pacjentom, u których uzyskano wzrost masy ciała, można zalecać aktywność fizyczną. W przypadku znacznie obniżonego BMD należy ich jednak ostrzec przed uprawianiem urazowych sportów ze względu na ryzyko złamań osteoporotycznych. Nadmierne ćwiczenia mogą być przyczyną utrzymującego się braku miesiączki i wywierają negatywny wpływ na BMD. Korzystniejszy, w porównaniu z pływaniem czy jazdą na rowerze, wpływ na mineralizację kości mają spacer, jogging, taniec [4].

Z powodu ekstrapolowania doświadczeń leczenia osteoporozy w hipogonadyzmie hipogonadotropowym o innej etiologii niż j.p. i osteoporozy pomenopauzalnej wielu lekarzy ginekologów zaleca u starszych adolescentek z j.p. hormonalną terapię zastępczą [73]. Postępowanie takie nie ma jednak mocnych podstaw naukowych, a leczenie estrogenami wydaje się nieskuteczne w związku z wieloczynnikowym uwarunkowaniem osteoporozy w j.p. [74, 75]. Metaanaliza badań dotyczących terapii estrogenami w grupie młodych kobiet z j.p. wskazuje na słabe dowody skuteczności takiej terapii na BMD kręgosłupa lędźwiowego i brak dowodów jej wpływu na BMD szyjki kości udowej [76]. Jednak obiecujące wyniki uzyskano w grupie adolescentek po leczeniu fizjologicznymi dawkami estrogenów [6]. U dziewcząt z wiekiem szkieletowym ≥ 15 lat estradiol podawano transdermalnie (z sekwencyjnym podawaniem medroksyprogesteronu), a u dziewcząt młodszych w stopniowo wzrastających dawkach estradiolu doustnego, naśladujących jego wydzielanie w okresie pokwitania. W grupie leczonej stwierdzono znamienne wyższy wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego i kości udowej pomimo braku różnic zmian masy ciała i składu ciała w grupie leczonej i otrzymującej placebo. Zmiany BMD były porównywalne w grupie leczonej estrogenami ze zmianami w grupie kontrolnej [6]. Jedno z badań [21] wykazało również, że mimo braku różnic zmian BMD w grupie otrzymującej terapię estrogenowo-progesteronową lub otrzymującej placebo kobiety z największym niedoborem masy ciała (niedobór masy ciała powyżej 30%) odnosiły korzyści w zakresie zmian BMD kości beleczkowej.

W badaniu otwartym, w którym zastosowano DHEA lub terapię estrogenowo-progesteronową, po uwzględnieniu wzrostu masy ciała, nie odnotowano ich wpływu na BMD. W obu grupach stwierdzono jednak spadek markerów resorpcji, a w grupie otrzymującej DHEA wzrost markerów tworzenia kości i IGF-1. W trakcie badania odnotowano znaczący wzrost masy ciała (większy w grupie przyjmującej DHEA) [5]. Gordon i wsp. [77] wskazywali na korzystny wpływ DHEA na metabolizm kości u adolescentek z j.p. oraz normalizację stężeń estradiolu, testosteronu i IGF-1. W związku z brakiem długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia hormonami anabolicznymi obecnie nie zaleca się ich stosowania.

Decyzje dotyczące ewentualnego leczenia hormonalnego oraz dawek hormonów powinny być podejmowane indywidualnie. Przypuszcza się, że u chorych na j.p. oraz u zdrowych młodych kobiet wysokie dawki estrogenów (np. zawarte w lekach antykoncepcyjnych) mogą hamować wydzielanie IGF-1 i testosteronu, wywierając niekorzystny wpływ na BMD [6, 21]. Ponadto takie leczenie może dawać chorym złudne poczucie zdrowia, przyczyniać się do zmniejszonej motywacji do podejmowa-

nia psychoterapii i dążenia do normalizacji sposobu odżywiania oraz uzyskania masy ciała wystarczającej do powrotu samoistnych miesiączek.

Zastosowanie bisfosfonianów w grupie dorosłych kobiet z j.p. związane było ze wzrostem BMD kręgosłupa lędźwiowego po sześciu i dziewięciu miesiącach [78]. W porównaniu ze zmianami BMD w wyniku poprawy stanu odżywiania wyniki leczenia bisfosfonianami w okresie 3–12 miesięcy wskazują jednak na ograniczoną efektywność takiego leczenia [79]. Leczenie takie w grupie młodych kobiet jest obecnie kwestionowane z powodu braku badań długoterminowych oraz możliwości działania teratogennego na płód [79].

Na razie w sferze badań pozostaje możliwość skojarzonego leczenia lekami antykoncepcyjnymi i IGF-1. Badanie randomizowane wykazało brak wzrostu BMD u kobiet otrzymujących leki antykoncepcyjne, korzystne zmiany po podaniu IGF-1, a największe zmiany w grupie otrzymującej jednocześnie leki antykoncepcyjne i IGF-1 [74].

Wnioski

Jadłowstręt psychiczny związany jest z dużym ryzykiem wystąpienia osteoporozy i złamań osteoporotycznych w młodym wieku. Podstawowe znaczenie dla wzrostu gęstości mineralnej kości ma przywrócenie prawidłowej masy ciała i powrót samoistnych miesiączek. Pomimo obiecujących wyników badań wskazujących na wzrost BMD po leczeniu fizjologicznymi dawkami estrogenów u nastolatek lub bisfosfonianami u dorosłych kobiet konieczne są dalsze badania w celu określenia standardów leczenia osteoporozy w tej chorobie.

Piśmiennictwo

1. Herpetz-Dahlman B. *Adolescent eating disorders: definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity*. Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2008; 18: 31–47.
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. Endocrinol. Metab. 1991; 73: 555–563.
3. Castro J, Lazaro L, Pons F, Halperin I, Toro J. *Predictors of bone mineral density, reduction in adolescent with anorexia nervosa*. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2000; 39: 1365–1370.
4. Golden NH. *Osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa*. Adolesc. Med. 2003; 12(1): 97–108.
5. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Feldman HA, Goodman E, Becker KA. i wsp. *Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87(11): 4935–4941.
6. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M. i wsp. *Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Bone Miner. Res. 2011; 26: 2433–2438.
7. Misra M, Klibanski A. *Anorexia and osteoporosis*. Rev. Endocrinol. Metab. Dis. 2006; 7(1–2): 91–99.
8. Misra M, Miller K, Tsai P, Gallagher K, Lin A, Lee N. i wsp. *Elevated Peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 1027–1033.

9. Soyka L, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA. i wsp. *Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 4177–4185.
10. Misra M, Klibanski A. *Evaluation and treatment of low bone density in anorexia nervosa*. Nutr. Clin. Care 2002; 5: 298–308.
11. Grinspoon S, Miller K, Coyle C, Krempin J, Armstrong C, Pitts S. i wsp. *Severity of osteopenia in estrogen-deficient women with anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 2049–2055.
12. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. *Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81(11): 3864–3870.
13. Grinspoon S, Miller K, Herzog D, Clemmons D, Klibanski A. *Effects of recombinant human insulin-like growth factor and estrogen administration on IGF-I, IGF-binding protein (IGFBP-2 and IGFBP-3) in anorexia nervosa: a randomized – control*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 1142–1149.
14. Herpetz S, Albers N, Wagner R, Pelz B, Köpp W, Mann K. i wsp. *Longitudinal changes of circadian leptin, insulin and cortisol plasma levels and their correlations during refeeding in patients with anorexia nervosa*. Eur. J. Endocrinol. 2000; 142(4): 373–379.
15. Misra M, Soyka LA, Miller KK, Herzog DB, Grinspoon S, De Chen D. i wsp. *Serum osteoprotegerin in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88(6): 3816–3822.
16. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. *The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84: 4489–4496.
17. Joyce JM, Warren DI, Humphries LL, Smith J, Coon JS. *Osteoporosis in women with eating disorders; comparison of physical parameters, exercise, and menstrual status with SPA and DPA evaluation*. J. Nucl. Med. 1990; 31: 325–331.
18. Ayers JWT, Gidwani GP, Schmidt IMV, Gross M. *Osteopenia in hypoestrogenic women with anorexia nervosa*. Fertil. Steril. 1984; 41(2): 224–228.
19. Szmukler GI, Brown SW. *Premature loss of bone in chronic anorexia nervosa*. BMJ 1985; 290: 26–27.
20. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. *Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa*. Pediatrics 1990; 86(3): 440–446.
21. 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. Endocrinol. Metab. 1995; 80(3): 898–904.
22. Poet JL, Galinier Pujol G, Tonolli Serabian I, Conte Devolx B, Roux H. *Lumbar bone mineral density in anorexia nervosa*. Clin. Rheumatol. 1993; 12(2): 236–239.
23. Trasere J, Fogelman I, Russel GFM. *Osteopenia of the lumbar spine and femoral neck in anorexia nervosa*. Scott. Med. J. 1986; 31(3): 206–207.
24. 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: 497–504.
25. Jagielska G, Wolańczyk T, Komender J, Tomaszewicz-Libudzić C, Przedlacki J, Ostrowski K. *Bone mineral density in adolescent girls with anorexia nervosa: a cross sectional study*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 2002; 11: 57–62.

26. Zipfel S, Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk CH, Herzog W. *Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86: 5227–5233.
27. Wong JCH, Lewindon P, Mortimer R, Shepherd R. *Bone mineral density in adolescent females with recently diagnosed anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Disord. 2001; 29: 11–16.
28. Serfinowicz E, Wasikowa R, Iwanicka Z, Jędrzejuk D. *Metabolizm tkanki kostnej u młodych dziewcząt z krótkim przebiegiem jadłowstrętu psychicznego*. Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw. 2003; 9: 67–71.
29. Iketani T, Kirriike N, Nakanishi S, Nakasuji T. *Effects of weight gain and resumption of menses on reduced bone density in patients with anorexia nervosa*. Biol. Psychiatry 1995; 37(8): 521–527.
30. Maugars YM, Berthelot JMM, Forestier R, Mammari N, Lalande S. *Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa*. Eur. J. Endocrinol. 1996; 135: 591–597.
31. Newton JR, Freeman CP, Hannan WJ, Cowen S. *Osteoporosis and normal weight bulimia nervosa – which patients are at risk?* J. Psychosom. Res. 1993; 37(30): 239–247.
32. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog D, Nussbaum RS. *The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass*. JAMA 1991; 265(9): 1133–1138.
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: 790–794.
34. Mitan LA. *Menstrual dysfunction in anorexia nervosa*. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2004; 17(2): 81–85.
35. Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. *Mechanism of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989; 68(3): 548–554.
36. Halvorsen I, Platou D, Høiseith A. *Bone mass eight years after treatment for adolescent-onset anorexia nervosa*. Eur. Eat. Disord. Rev. 2012; 20: 386–392.
37. Legroux-Gerot I, Vignau J, D’Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Duquesnoy B. i wsp. *Evaluation of bone loss and its mechanisms in anorexia nervosa*. Calcif. Tissue Int. 2007; 81: 174–182.
38. Miller K, Grinspoon S, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. *Medical findings in outpatients with anorexia nervosa*. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 561–566.
39. Baker D. *Factors of bone mineral density in eating disorder women: a longitudinal study*. Int. J. Eat. Disord. 2000; 27: 29–35.
40. Jagielska G, Wolańczyk T, Komender J, Tomaszewicz-Libudzie C, Przedlacki J, Ostrowski K. *Bone mineral content and bone mineral density in adolescent girls with anorexia nervosa – longitudinal study*. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 103: 1–7.
41. Stone M, Briody J, Kohn MR, Clarke S, Madden S, Cowell CT. *Bone changes in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Adolesc. Health 2006; 39(6): 835–841.
42. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK. i wsp. *Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 2931–2937.
43. Rueggsegger P, Muller A, Dambacher MA, Ittner J, Willi J, Kopp HG. *Konchenabbau bei Patientinnen mit Anorexia Nervosa*. Schweiz. Med. Wochenschr. 1988; 118: 228–233.
44. Abrams SA, Silber TJ, Esteban NV, Vieira NE, Stuff JE, Meyers R. i wsp. *Mineral balance and bone turnover in adolescents with anorexia nervosa*. J. Pediatr. 1993; 123: 326–331.
45. Bachrach LK, Katzman DK, Litt IF, Guido D, Marcus R. *Recovery from osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1991; 72(3): 602–606.

46. Bass SL, Saxon L, Corral AM, Rodda CP, Strauss BJ, Reidpath D. i wsp. *Near normalisation of lumbar spine bone density in young women with osteopenia recovered from adolescent onset anorexia nervosa: a longitudinal study.* J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2005; 18: 897–907.
47. 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.
48. Do Carmo I, Mascarenhas M, Macedo A, Silva A, Santos I, Bouça D. i wsp. *A study of bone density change in patients with anorexia nervosa.* Eur. Eat. Disord. Rev. 2007; 15: 457–462.
49. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wüster C. i wsp. *Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission.* J. Bone Miner. Res. 1993; 8: 597–605.
50. Olmos JM, Valero C, del Barrio AG, Amado JA, Hernández JL, Menéndez-Arango J. i wsp. *Time course of bone loss in patients with anorexia nervosa.* Int. J. Eat. Disord. 2010; 43: 537–542.
51. Schultze UME, Schuler, S, Schlamp D, Schneider P, Mehler-Wex C. *Bone mineral density in partially recovered early onset anorexic patients – a follow-up investigation.* Child Adolesc. Psychiatry Mental Health 2010; 4: 20–31.
52. Hotta M, Shibasaki T, Sato K, Demura H. *The importance of body weight history in patients with anorexia nervosa: evaluation by dual X-ray absorptiometry and bone metabolic markers.* Eur. J. Endocrinol. 1998; 139: 276–283.
53. Castro J, Lazaro L, Pons F, Halperin I, Toro J. *Adolescent anorexia nervosa – the catch-up effect in bone mineral density after recovery.* J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry 2001; 40: 1215–1221.
54. Golden NH, Inglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Schebendach J. i wsp. *Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: a randomized, double blind, placebo-controlled trial.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 90: 3179–3185.
55. Hartman D, Crisp A, Rooney B, Rackow C, Atkinson R, Patel S. *Bone density of women who have recovered from anorexia nervosa.* Int. J. Eat. Disord. 2000; 28: 107–112.
56. Ward A, Brown N, Treasure J. *Persistent osteopenia after recovery from anorexia nervosa.* Int. J. Eat. Disord. 1997; 22: 71–75.
57. 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: 290–295.
58. Hotta M, Fukuda I, Sato K, Hizuka N, Shibasaki T, Takano K. *The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF) I, and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85(1): 200–206.
59. Bredella MA, Misra M, Miller KK, Klibanski A, Gupta R. *Distal radius in adolescent girls with anorexia nervosa: trabecular structure analysis with high-resolution flat-panel volume CT.* Radiology 2008; 249(3): 938–946.
60. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharian M. *Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa.* Int. J. Obstet. Gynecol. 2008; 115: 304–315.
61. Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, Phan C, Misra M, Meenaghan E. i wsp. *Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa.* Bone 2010; 46(2): 458–463.
62. Rigotti NA, Nussbaum SR, Herzog DB, Neer RM. *Osteoporosis in women with anorexia nervosa.* N. Engl. J. Med. 1984; 311: 1601–1606.
63. Kaplan FS, Pertschuk M, Fallon M, Haddad J. *Osteoporosis and hip fracture in a young woman with anorexia nervosa.* Clin. Orthop. 1986; 212: 250–254.
64. Baum ML, Kramer EL, Sanger JJ, Pena A. *Stress fractures and reduced bone mineral density with prior anorexia nervosa.* J. Nucl. Med. 1987; 28(9): 1506–1507.

65. Brotman AW, Stern TA. *Osteoporosis and pathologic fractures in anorexia nervosa*. Am. J. Psychiatry 1985; 142(4): 495–496.
66. La Ban MM, Wilkins JC, Sackeyfio AH, Taylor RS. *Osteoporotic stress fractures in anorexia nervosa: etiology, diagnosis and review of four cases*. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1995; 76: 884–886.
67. 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.
68. 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.
69. Vestergaard P, Emborg C, 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. Disord. 2002; 32: 301–308.
70. Beumont PJV, Russel JD, Touyz SW. *Treatment of anorexia nervosa*. Lancet 1993; 341: 1635–1640.
71. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J. i wsp. *Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency*. Endokrynol. Pol. 2013; 64(4): 239–246.
72. Reid IR. *Should we prescribe calcium supplements for osteoporosis prevention?* J. Bone Metab. 2014; 21: 21–28.
73. Robinson E, Bachrach LK, Katzman DK. *Use of hormone replacement therapy to reduce risk of osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Adolesc. Health 2000; 26: 343.
74. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. *Effects of recombinant human IGF-1 and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87(6): 2883–2891.
75. Golden NH, Lanzowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. *The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa*. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2002; 15: 135–143.
76. Sim LA, McGovern L, Elamin MB, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. *Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses*. Int. J. Eat. Disord. 2010; 43(3): 218–225.
77. Gordon CM, Grace E, Emans J, Goodman E, Crawford MH, Leboff MS. *Changes in bone turnover markers and menstrual function after short term oral DHEA in young women with anorexia nervosa*. J. Bone Miner. Res. 1999; 14(1): 136–145.
78. Miller KK, Grieco KA, Mulder J, Grinspoon S, Mickley D, Yehezkel R. i wsp. *Effects of riserodronate on bone density in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 3903–3906.
79. Vescovi JD, Jamal SA, De Souza MJ. *Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literature*. Osteoporos. Int. 2008; 19(4): 465–478.

Adres: Gabriela Jagielska
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24

Otrzymano: 31.05.2015

Zrecenzowano: 15.08.2015

Otrzymano po poprawie: 31.08.2015

Przyjęto do druku: 2.09.2015