

---

Marina Nikolić Đurović<sup>1</sup>

## ZAŠTO GOJAZNOST POSTAJE ANOREKSIJA?

**Apstrakt:** Funkcionalna, molekularna i genetska neurovizuelizacija je pokazala da prisustvo raznih vulnerabilnih faktora mozga dovodi do raznih poremećaja ishrane kao što su gojaznost i anoreksija nervoza. Tačnije, smanjeni bazalni metabolizam u prefrontalnom korteksu i strijatumu kao i dopaminergijske alteracije su opisane kod gojaznih osoba, paralelno sa povećanom aktivacijom određenih delova mozga kod pacijetkinja sa anoreksijom nervozom.. Naše znanje o neuropsihološkim mehanizmima poremećaja ishrane je još uvek nedovoljno i predstavlja široko polje istraživanje.

Poslednjih godina sve se više diskutuje o oblicima poremećaja ishrane. Pokazano je da kod različitih oblika poremećaja ishrane postoje različiti modeli neuralne aktivacije. Sve su češći slučajevi gojaznih adolescenata koji su prethodno imali jedan od restriktivnih poremećaja ishrane što ukazuje na neophodnost individualnog pristupa tokom lečenja ovih pacijenata.

### *Anoreksija nervosa*

Anorexia nervosa (AN) je težak poremećaj u ishrani, koji podrazumeva restrikciju unosa hrane koja dovodi da neadekvatno niske telesne težine. Javlja se kod prethodno zdravih osoba koje postaju preterano okupirane izgledom tela i telesnom težinom. Prevalenca AN je u opštoj populaciji 1 na 100 000 stanovnika sa značajnim porastom poslednjih decenija. Kod mladih žena incidenca iznosi oko 1%, dok je kod muškaraca mnogo redja. AN je češća u onim kulturama gde hrane ima u izobilju i gde se pojam mršavosti povezuje sa atraktivnošću. Osobe koje se bave poslom koji zahteva nižu telesnu težinu, kao što su manekenke i balerine, imaju veći rizik za nastanak bolesti.

Još rane 1870.godine, Whilliam Gull (1874) i Charles Lasague (1873) su prvi put opisali kliničku sliku anoreksije nervoze. Obojca su prepoznali udruženost teške

---

<sup>1</sup> Klinika za Endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, Beograd.

pothranjenosti i amenoreje nepoznatog porekla, koje su objasnili poremećajem mentalnog stanja.

Anoreksija nervoza se karakteriše teškom restrikcijom energetskeg unosa koja dovodi do niske telesne težine odnosno odbijanja održavanja telesne težine iznad minimalne normalne za uzrast i visinu (85%). U pedijatrijskim uslovima, niska telesna težina se definiše kao očekivana težina, uskladjena sa godinama, polom, razvojem i istorijom o telesnoj težini. Dodatni kriterijumi uključuju:

- veliki strah od dobijanja u telesnoj težini ,
- ponašanje koje utiče na porast telesne težine,
- poremećaj u prepoznavanju sopstvenog fizičkog izgleda odnosno nemogućnost da se prepozna ozbiljnost niske telesne težine.

Do poslednje DSM V klasifikacije poremećaja ishrane kao kriterijum za anoreksiju nervozu bio je i izostanak menstrualnog ciklusa. Postoje 2 tipa AN: 1) restriktivni (pacijentkinja odbija da uzima hranu) i 2) bulimični (pored odbijanja uzimanja hrane pacijentkinja i povraća/uzima laksative ili diuretike). Etiologija AN kao mentalnog poremećaja je nepoznata i uključuje kombinaciju psiholoških, bioloških i kulturoloških faktora rizika. Neki faktori, kao što su seksualno ili fizičko zlostavljanje i pozitivna porodična anamneza za poremećaje ponašanja, smatraju se nespecifičnim faktorima rizika koji povećavaju sklonost ka psihijatrijskim oboljenjima, uključujući i AN. Pacijenti koji razvijaju AN više teže perfekcionizmu nego njihovi vršnjaci. Ovo oboljenje najčešće počinje kao dijeta koja se ne razlikuje od dijeta koje koriste adolescenti i mlade žene, uz postojanje velikog straha od gojaznosti.

Kako napreduje gubitak u telesnoj težini, tako strah od gojaznosti postaje sve veći; dijeta postaje strožija; psihološki i poremećaji ponašanja se pogoršavaju. Poremećaji ishrane, uključujući AN, mogu da se razvijaju kod osoba sa tipom 1 šećerne bolesti i povezani su sa lošijom kontrolom glikemije i povećanom učestalošću komplikacija. Mnogi fiziološki poremećaji, uključujući nepravilnosti u mnogim neurotransmiterskim sistemima, opisani su kod AN pacijentkinja. Teško je razlikovati neurohemijske, metaboličke i hormonske promene koje mogu da imaju ulogu u inicijaciji sindroma od onih koji su sekundarni. Genetski faktori mogu da doprinesu nastanku AN, ali specifični geni još uvek nisu otkriveni.

*Klinička slika:* Anoreksija nervoza se najčešće javlja u srednjem do kasnom dobu adolescenta, ponekad je povezana sa stresnom životnom situacijom kao što je napuštanje doma zbog školovanja. Ovo oboljenje se ponekad javlja u ranom pubertetu, pre menarhe, a retko se javi nakon 40.godine. Iako su neuhranjene, pacijentkinje sa anoreksijom nervozom imaju iracionalni strah od dobijanja kilograma. One takodje imaju iskrivljenu sliku svog tela; iako su premršave, pacijentkinje sa AN veruju da je celo ili deo tela predebelo. Dalji gubitak u telesnoj težini smatraju uspehom, dok

je dobijanje u telesnoj težini lični neuspeh. Retko se žale na glad ili umor, i često imaju ekscesivnu fizičku aktivnost. Uprkos poricanju gladi, jedan broj pacijentkinja sa AN se prejeda. Pacijentkinje se asocijalizuju i posvećuju poslu ili učenju, dijeti i vežbanju. Kako napreduje gubitak u telesnoj težini, misli o hrani dominiraju mentalnim životom.

Pacijentkinje sa AN se žale na osećaj hladnoće. Gastro-inestinalni motilitet je smanjen, i dovodi do smanjenog pražnjenja želuca i konstipacije. Kod nekih pacijentkinja može doći do izostanka menstrualnog ciklusa i pre nego što je došlo do značajnog gubitka telesne težine. Vitalni znaci mogu da pokažu bradikardiju, hipotenziju, i blagu hipotermiju. Ponekad može doći do rasta mekih, paperjastih dlaka (lanugo) po koži, kao i do alopecije. Uvećanje pljuvačnih žlezdi je često povezano sa gladovanjem, uz prejedanje i povraćanje i može dovesti do izgleda naduvenog lica u poredjenju sa mršavim telom. Akrocijanoza prstiju je česta i periferni edem može da se vidi u odsustvu hipoalbuminemije, pogotovo kada pacijentkinja počinje da dobija u telesnoj težini. Unošenje velikih količina povrća koji sadrže vitamin A može dovesti do žutog pigmenta kože (hiperkarotenemija), što je predominantno na dlanovima.

*Biohemijske karakteristike:* Blaga normohromna, normocitna anemija je česta, kao i blaga do srednje teška leukopenija. Dehidracija može da rezultira blagom retencijom azotnih materija. Nivo serumskih transaminaza može biti povišen, naročito u ranim fazama ponovnog hranjenja. Proteini u serumu su najčešće u granicama normale. Glikemija je najčešće niska, a serumski holesterol može biti blago povišen. Hipokalemija, najčešće praćena alkalozom, je najverovatnije posledica samoizazvanih povraćanja ili korišćenja diuretika. Hiponatremija je česta i može biti rezultat preteranog unosa tečnosti i poremećajem u sekreciji antidiuretskog hormona. Hipofosfatemija i hipomagnezemija mogu da se jave u teškoj anoreksiji nervozi, pogotovo kao deo sindroma ponovnog hranjenja.

*Endokrinološki poremećaji:* Kod pacijentkinja sa AN dolazi do promene u regulaciji skoro svakog endokrinog sistema, ali se najveća promena dešava u reproduktivnom sistemu. Amenoreja je hipotalamusnog porekla i odražava smanjenu sekreciju gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH). Rezultirajući nedostatak gonadotropina izaziva smanjen nivo estrogena u plazmi kod žena i snižen nivo testosterona kod muškaraca. Nivo gonadotropina se vraća na tzv. prepubertalni nivo. Hipotalamusni GnRH pulsni generator je izuzetno osetljiv, naročito kod žena, na telesnu težinu, stres i vežbanje, i svaki od njih može da doprinese hipotalamusnoj amenoreji u anoreksiji nervozi. Nivoi leptina (hormona poreklom iz adipocita) u serumu su značajno sniženi u AN kao rezultat neuhranjenosti i smanjenja mase telesnih masti. Smanjenje leptina je primarni faktor odgovoran za poremećaj u hipotalamo-hipofizno-gonadnoj osovini, i važan medijator drugih neuroendokrinih poremećaja.

Neuroendokrini uzroci amenoreje mogu biti fiziološki, patofiziološki ili jatrogeni. Fiziološki su funkcionalna hipotalamusna amenoreja i hiperprolaktinemija nastala zbog trudnoće i laktacije. Patofiziološki uzroci mogu biti hiperprolaktinemija uzrokovana laktotrofnim adenomom, prekidom stalka, u sklopu primarnog hipotiroidizma, kod hronične bubrežne insuficijencije ili povrede grudnog koša. Takođe se može javiti i zbog selarne mase/lezije, infiltrativnih/infektivnih procesa, Sheehanovog sindroma, traumatske povrede glave, tumora nadbubrežne žlezde ali i iz genetskih razloga (idiopatski hipogonadotropni hipogonadizam, genetska mutacija koja zahvata transkripcione faktore razvoja hipofize, kongenitalna adrenalna hiperplazija). Jatrogeni uzroci amenoreje mogu biti operacija hipofize, radijaciona terapija i upotreba lekova koji dovode do GnRH supresije (opioid, glukokortikoidi), hiperprolaktinemije (psihotropni lekovi, gastrointestinalni lekovi za motilitet, antihipertenzivi –verapamil, metildopa) ili hipofizitisa.

Serumski kortizol je obično povećan mada uz očuvanu diurnalnu sekreciju. Klinički ne postoje Kušingoidni izgled pošto se radi o blagoj hiperkortizolemiju uz smanjenje broja glukokortikoidinih receptora na periferiji. Testovi funkcije štitaste žlezde pokazuju sličnost sa eutiroidnim sick sindromom. Tiroksin (T4) i slobodni T4 nivoi su obično na donjoj granici normale, trijodotironin (T3) je snižen, a reverzibilni (rT3) je povišen. Nivo tiroidno stimulirajućeg hormona (TSH) je normalan do delimično suprimiran. Hormon rasta je povišen, ali insulin-like growth factor 1 (IGF-1), koji nastaje najviše iz jetre, je smanjen, kao i u drugim stanjima gladovanja. Smanjena gustina kostiju je česta kod anoreksije nervoze i reflektuje efekte multiple nutritivne insuficijencije, sniženih gonadnih steroida, povišenog kortizola i smanjenog IGF-1. Step en sniženosti gustine kostiju je proporcionalan dužini bolesti, i pacijenti su pod rizikom od nastanka simptomatskih fraktura. Pojava anoreksije nervoze u adolescentom periodu može dovesti do preuranjenog prestanka rasta linearnih kostiju i neuspeha da se postigne očekivana visina.

*Poremećaji kardiovaskularnog sistema:* EKG obično pokazuje sinusnu bradikardiju, smanjenu QRS voltažu, i nespecifične promene ST-T talasa. Neki pacijenti razviju produženi QT interval, koji može da predisponira ozbiljnoj aritmiji, pogotovo kada postoji nepravilnost elektrolita (hipokalijemija).

*Dijagnoza:* Dijagnoza AN se postavlja na osnovu karakteristika osobina ponašanja, psiholoških i fizičkih osobina. Prema DSMV klasifikaciji iz 2013 godine (American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) AN se definiše kao odbijanje pacijenta da održava normalnu telesnu težinu za svoj uzrast i visinu uz iskrivljenost slike o sopstvenom telu. U odnosu na DSM IV iz 2000g. promenjena su dva kriterijuma: umesto straha od gojaznosti, prisutan je strah od dobijanja u telesnoj težini ili pristustvo ponašanja koje utiče na izostanak

povećanja telesne težine, dok je podatak o gubitku menstrualnog ciklusa (primarna ili sekundarna amenoreja) izostavljen. Dijagnoza AN može sa sigurnošću biti postavljena kod pacijenata sa podatkom o gubitku kilograma dobijenim držanjem rigoroznih dijeta ili preteranim vežbanjem praćeni odlučnošću da ne dobije u telesnoj težini. Pacijenti sa AN najčešće negiraju da imaju ozbiljan problem i najčešće su dovedeni od strane zabrinute porodice ili prijatelja. Diferencijalno dijagnostički, gubitak u telesnoj težini kod pre toga zdravih mladih osoba, može biti zbog inflamatorne crevne bolesti, opstrukcije pražnjenja želudca, endokrinoloških oboljenja (šećerna bolest, hipertiroidizam, hiperparatiroidizam, Adisonova bolest), tumora CNSa ili neoplazmi.

*Diferencijalna dijagnoza:* Diferencijalna dijagnoza vrlo je teška, pošto pacijent odbija svoje simptome, okolina drži u tajnosti bizarno ponašanje, a kod takvih osoba ne postoji ni najmanja želja za lečenjem.

Organska oboljenja	Psihijatrijski poremećaji
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Većina gastrointestinalnih oboljenja</li> <li>- Ekstraintestinalna oboljenja               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ozbiljna srčana insuficijencija</li> <li>- Uremija</li> <li>- Respiratorna insuficijencija</li> <li>- Razne endokrinopatije (hiperparatireoidizam, Adisonova bolest, panhipopituitarizam, insulin-zavisni oblik šećerne bolesti)</li> <li>- Neki lekovi (antihipertenzivi, diuretici, digitalis i neki analgetici)</li> <li>- Maligni tumori</li> <li>- Tumori mozga</li> </ul> </li> </ul>	<p>kada se isključi organsko oboljenje, potrebno je razmotriti postojanje mentalnih poremećaja, kod kojih se viđa gubitak telesne težine, preterano povraćanje i promene u načinu ishrane</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresija</li> <li>- Shizofrenija</li> <li>- Bulimija nervoza</li> </ul>

*Prognoza:* Tok i ishod AN su različiti. Četvrtina do polovine pacijentkinja se oporavi u potpunosti. Međutim, mnogi pacijenti imaju stalne poteškoće sa održavanjem telesne težine, depresijom i poremećajima ishrane, uključujući i bulimiju nervozu, odnosno imaju periode poboljšanja i pogoršanja bolesti. Razvoj gojaznosti nakon anoreksije nervoze je izuzetno redak. Mortalitet AN je među najvišim od svih psihijatrijskih oboljenja. Oko 5% pacijenata umre, prvenstveno zbog fizičkih posledica hroničnog gladovanja, ili izvrši samoubistvo. Skoro sve fiziološke nepravilnosti koje su povezane sa AN su vidjene i kod drugih oblika gladovanja i značajno se poprave ili nestanu sa dobijanjem u telesnoj težini. Međutim smanjenje koštane mase ne može da

se popravi u potpunosti, pogotovo ako je anoreksija nervoza nastala u adolescentnom periodu kada se postiže maksimum koštane mase.

*Terapija:* Zbog teških fizioloških i psiholoških efekata gladovanja, primarni cilj je vraćanje na minimum 90% od očekivane težine. Neophodan je timski rad endokrinologa, nutricioniste i neuropsihijatra. Hospitalizacija je neophodna kod pacijenata koji imaju manje od 75% od očekivane telesne težine u odnosu na godine i visinu, iako su rezultati biohemijskih analiza uredni. Za veoma neuhranjene pacijente, dovoljna količina kalorija (1200-1800kcal/dan) bi trebala da se raspodeli u nekoliko obroka ili tečnih suplemenata da bi se održala telesna težina i uspostavio fiziološki balans. Potom se može povećavati do 3000-4000kcal/dan odnosno potrebno je da pacijentkinja dobija u telesnoj težini oko 1-2kg/nedeljno. Kod nekih AN pacijentata može doći do razvoja depresije, samopovređivanja, opsesivno kompulsivnog ponašanja, i suicidalnih ideja. Ovi simptomi zahtevaju dodatnu terapeutsku uključenost, u formi psihoterapije, medikacije ili hospitalizacije.

### **Literatura**

1. Walsh BT & Attia E. Editors. Eating disorders in Harrison's principles of internal medicine. 18th edition. McGraw Hill. 2012; 636–641.
2. Bulun SE. Editor. Disorders of the female reproductive system in Williams Textbook of endocrinology. 12<sup>th</sup> edition. Saunders Elsevier. 2011; 610–634.
3. Kelly NR, Shank LM, Bakalar JL, Tanofsky-Kraff M. Pediatric feeding and eating disorders: current state of diagnosis and treatment. Current Psychiatry Reports. 2014; 16:446.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5<sup>th</sup> ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2000.
6. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea – an update. J Clin Endocrinol Metab. 2015; doi: 10.1210/jc.2014–3344.