

## POREMEĆAJ GUSTOĆE KOSTIJI U DJECE S POREMEĆAJEM HRANJENJA

ANTONIJA BALENOVIĆ<sup>1</sup>, ORJENA ŽAJA FRANULOVIC<sup>2</sup>, ZVONKO JURČIĆ<sup>2</sup>, NADA VRKIĆ<sup>3</sup>, MARIJA PUNDA<sup>1</sup>, ZVONKO KUSIĆ<sup>1</sup>

**Cilj:** Anoreksija nervosa je kompleksni poremećaj kod kojeg dolazi do brojnih metaboličkih i endokrinih poremećaja, te gubitka koštane mase. Cilj studije bio je utvrditi koštanu gustoću (BMD), te serumske koncentracije inzulinsličnog faktora rasta (IGF-I), biljega koštane izgradnje (osteokalcin-OC) i razgradnje (C-terminalni telopeptid Tipa-1 kolagena-CTX), TSH i hormona štitnjače (T3, T4), te njihove povezanosti s obzirom na duljinu trajanja bolesti u adolescentica sa anoreksijom nervozom.

**Pacijenti i metode:** Analizirano je 28 bolesnica u aktivnoj fazi bolesti srednje dobi  $15,1 \pm 2,4$  godina sa sekundarnom amenorejom ( $9,6 \pm 9,2$  mjeseci). Prema trajanju bolesti podijeljene su: Grupa A ( $\leq 12$  mjeseci) i Grupa B ( $> 12$  mjeseci).

**Rezultati:** Utvrđena je signifikantna negativna korelacija vrijednosti Z-scora ( $r = -0,58$ ;  $p=0,001$ ) i hormona T4 ( $r = -0,61$ ;  $p=0,000$ ) prema duljini trajanja bolesti, te negativna korelacija između vrijednosti IGF-I i biljega razgradnje-CTX ( $r = -0,49$ ;  $p=0,008$ ). Skupine se nisu razlikovale obzirom na vrijednosti koštanih biljega, IGF-I i BMI.

**Zaključci:** U adolescentica sa anoreksijom nervozom dulje trajanje bolesti rezultiralo je nižim vrijednostima Z-scora i hormona štitnjače T3 i T4. Niže vrijednosti IGF-I korelirale su sa povišenim vrijednostima biljega razgradnje, što sugerira značaj IGF-I u etiopatogenezi osteoporozе. Nije utvrđena razlika u vrijednostima biljega koštane pregradnje, što je moguće posljedica signifikantne razlike u dobi među skupinama.

Deskriptori: POREMEĆAJI ISHRANE, GUSTOĆA KOSTI, KOŠTANI BILJEZI, RAST

### UVOD

Poznato je da je adolescencija važan period za stjecanje ukupne koštane mase. Upravo se tada često javlja anoreksija nervosa, kompleksni poremećaj kod kojeg dolazi do smanjenja unosa hrane, gubitka težine, te posljedično brojnih metaboličkih i endokrinih poremećaja uključujući primarnu ili sekundarnu amenoreju, te gubitka koštane mase (1-22). Najčešći poremećaji koji se javljaju su amenoreja (oligomenoreja), odložen pubertet, hipotiroidizam, hiperkortizolizam, deficijencija inzulinsličnog faktora rasta (IGF-I), hipoglikemija, hipofosfatemija i disbalans ostalih elektrolita.

Poremećaji u neurotransmitterskom, neuropeptidnom i neuroendokrinom sistemu koji se u tih bolesnika javljaju dovode do poremećaja koštanog sustava, što može rezultirati trajnim sniženjem koštane mase (osteopenijom i osteoporozom), a ove komplikacije kasnije u životu mogu dovesti do klinički značajno povišenog rizika za nastajanje fraktura.

Malnutricija je odgovorna za odložen pubertet i redukciju rasta, a to se tumači prilagodbom organizma na stanje smanjene razine nutritivnih tvari. Naime, u okolnostima ekstremno sniženih makro i mikro-nutritivnih elemenata reduciraju se svi ne-vitalni procesi (svi oni koji nisu neophodni za preživljenje jedinke, kao što su rast, pubertalni razvoj i reprodukcija). Odgađa se početak puberteta, a ukoliko je pubertet završen dolazi do pojave sekundarne amenoreje. Prehrana igra važnu ulogu u procesu mineralizacije kosti jer osigurava osnovne tvari za izgradnju kosti, a u koštanom metabolizmu značajan je i poremećaj

vrijednosti hormona rasta (GH), te sniženje vrijednosti IGF-I, koji se javljaju i doprinose oslabljenom rastu tih bolesnika. Izgradnja kosti značajno je snižena, a razgradnja povišena. To dovodi do niže dosegnute konačne visine, prema nekim podacima za oko 3 cm od očekivane dostignute visine u njihovih vršnjaka (4). Osim snižene razine IGF-I, zabilježene su i niže vrijednosti hormona štitnjače (T3 i T4), a osobito vrijednosti T3 (tzv. "low T3 syndrome" karakteriziran niskim vrijednostima T3, normalnim ili sniženim T4 i urednim vrijednostima TSH), kao i redukcija veličine štitnjače obzirom na dob i spol, što se također tumači utjecajem sniženih vrijednosti IGF-I, obzirom da su vrijednosti TSH u ovih bolesnika obično uredne (4).

Primjećeno je da se nakon započinjanja terapije (ishrane), te dosegnute razine vrijednosti indeksa tjelesne mase (BMI)  $> 16,5$  kg/m<sup>2</sup> normalizira i izgradnja kosti, ali perzistira povišena razgradnja. Terapija (hiperalimentacija) dovodi do

<sup>1</sup>Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

<sup>2</sup>Klinika za pedijatriju

<sup>3</sup>Klinički zavod za kemiju

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

Adresa za dopisivanje:

Mr. sc. dr. Antonija Balenović

Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu

Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska 29

brzog porasta, te normalizacije vrijednosti IGF-I, a to je praćeno i progresivnim porastom markera izgradnje (OC), što sugerira brzu reakciju koštanog sustava u smislu izgradnje. Međutim, tjednima obično perzistira povišena vrijednost markera razgradnje (CTX). Primijećene su i razlike obzirom na tip anoreksije, tako da su u bolesnika sa bulimijom registrirane jače izraženije promjene na koštanom sustavu (niže vrijednosti koštane gustoće), te povišene vrijednosti markera koštane pregradnje.

Cilj studije bio je utvrditi koštanu gustoću (BMD), te serumske koncentracije inzulinsličnog faktora rasta (IGF-I), biljega koštane izgradnje (osteokalcin-OC) i razgradnje (C-terminalni telopeptid Tipa-1 kolagena-CTX), TSH i hormona štitnjače (T3, T4), te njihovu povezanost s obzirom na duljinu trajanja bolesti u adolescentica sa anoreksijom nervozom. Uključujući kriteriji bili su poremećaj u ishrani, aktivna faza bolesti, sekundarna amenoreja i teška pothranjenost (BMI), a isključujući primarna amenoreja, bulimija i nepotpuni podaci.

#### PRIKAZ REZULTATA

Analizirano je 28 bolesnica u aktivnoj fazi bolesti srednje dobi  $15,1 \pm 2,4$  godina ( $X \pm SD$ ) sa sekundarnom amenorejom ( $X \pm SD=9,6 \pm 9,2$  mjeseci) i indeksom tjelesne mase (BMI u  $\text{kg/m}^2$ )  $15,8 \pm 2,1$  ( $X \pm SD$ ). Vrijednosti BMD-a L-kralježnice uspoređene su sa normalama za istu dob, spol i rasnu pripadnost (Z-score; Hologic QDR400) i unutar tjedan dana mjerene serumske vrijednosti IGF-I, OC, CTX, T3, T4 i TSH.

Svi uzorci krvi uzimani su u 8,00 h ujutro, te mjereni u istom laboratoriju standardnim metodama: osteokalcin (OC) *Immulate*, DPC, US (raspon normala 3,1-13,7 ng/ml), C-terminalni telopeptid Tipa I kolagena (CTX) *Serum CrossLaps ELISA Nordic Bioscience Diagnostics, Denmark* (raspon normala 0,17-0,48 ng/ml), Insulin-like Growth Factor I (IGF-I) *CIS Bio International* (raspon normala 115-420 ng/ml), TSH *Immulate*, DPC, USA (raspon normala 0,36-4,20 mU/l), T3 *Immulate*, DPC, USA (raspon normala 1,2-2,7 nmol/l), T4 *Immulate*, DPC, USA (raspon normala

58-161 nmol/l). Obzirom na trajanje bolesti bolesnice su podijeljene: Grupa A ( $\leq 12$  mjeseci) i Grupa B ( $> 12$  mjeseci).

U Grupi B registriran je veći broj bolesnica sa sniženim vrijednostima Z-scora (63% vs. 10%), te utvrđena signifikantna negativna korelacija vrijednosti Z-scora prema duljini trajanja bolesti ( $r = -0,58$ ;  $p=0,001$ ), dakle što je bilo dulje trajanje bolesti to su bile niže vrijednosti koštane gustoće tih bolesnica. Trajanje bolesti pozitivno je koreliralo sa duljinom amenoreje ( $r = 0,89$ ;  $p=0,000$ ) i dobi bolesnica ( $r = 0,64$ ;  $p=0,000$ ), a negativno sa vrijednostima T4 ( $r = -0,61$ ;  $p=0,000$ ). U Grupi B registrirane su snižene vrijednosti T3 i T4 ( $p=0,021$ ;  $p=0,014$ ). Srednja dob bolesnica Grupe A bila je  $14,2 \pm 1,9$  godina, a bolesnice Grupe B bile su starije dobi ( $17,2 \pm 2,2$  godine,  $p=0,002$ ). Skupine se nisu razlikovale obzirom na vrijednosti koštanih biljega, IGF-I i BMI, a nije utvrđena ni korelacija između duljine trajanja bolesti i navedenih parametara. Registrirana je signifikantna negativna korelacija između vrijednosti IGF-I i biljega razgradnje (CTX);  $r = -0,49$ ;  $p=0,008$ .

#### RASPRAVA

Duljina trajanja bolesti značajno je utjecala na vrijednosti koštane gustoće u adolescentica sa anoreksijom nervozom, što je rezultiralo nižim vrijednostima Z-scora u bolesnica sa duljim trajanjem poremećaja (snižena vrijednosti BMD-a obzirom na dob registrirana je u čak 62,5% bolesnica). U do sada objavljenim studijama primijećene su niske vrijednosti BMD-a, te pojava osteopenije i osteoporoze u ovih bolesnika, međutim nema podataka o povezanosti duljine trajanja bolesti, te stupnja koštanih promjena obzirom na parametar BMD-a. Poznato je da je period adolescencije važan za doprinos konačne gustoće kosti (postizanja vršne koštane mase), tako da bolesnici sa značajnim i dugotrajnijim poremećajima u ishrani nikada ne dosegnu vrijednosti BMD-a koje su promjerene razini obzirom na vršnjake istog spola i rasne pripadnosti. Ova činjenica je značajna jer u kasnijem životu dovodi i do većeg rizika za pojavu komplikacija vezanih uz osteoporoze (fraktura).

Nije utvrđena razlika među skupinama obzirom na vrijednosti biljega koštane pregradnje (niti izgradnje niti razgradnje), što je moguća posljedica signifikantne razlike u dobi među skupinama. Bolesnice sa kraćim trajanjem bolesti bile su značajno mlađe, kada su i fiziološke vrijednosti koštanih biljega povišene, što otežava interpretaciju nalaza koštanih biljega kod poremećaja koštanog metabolizma. Dob je značajan parametar u interpretaciji nalaza koštanih biljega, te je potrebno prilikom interpretacije tih vrijednosti uvažiti činjenicu da se najviše vrijednosti "peak" registriraju u 12. godini, a u dobi od 15-16 g. vrijednosti koštanih biljega padaju na razinu mladih odraslih ljudi. Koštane biljege preporuča se koristiti i za praćenje promjena u kostima, kao pokazatelje trenda metaboličkog procesa u kosti, budući da su dobar prediktor oporavka, te procesa koštane izgradnje.

Nadalje, sve bolesnice imale su uredne TSH vrijednosti, međutim registrirane su značajno snižene vrijednosti T3 i T4 u bolesnica sa duljim trajanjem bolesti. Utvrđene su i niže vrijednosti IGF-I koje su korelirale sa povišenim vrijednostima biljega razgradnje, što sugerira značaj IGF-I u etiopatogenezi osteoporoze, a također značaj ovih parametara obzirom na dosegnutu konačnu visinu u bolesnika s dugotrajnim poremećajima ishrane, koja je niža od očekivane. Vrijednosti IGF-I ne moraju biti značajno snižene, a vrijednosti na donjoj granici normale registrirane su također i u mladih muškaraca sa idiopatskom osteoporoze.

Prikazani su rezultati određenih serumskih parametara i BMD-a u bolesnika sa anoreksijom nervozom. Poznato je da također i drugi parametri (hormoni-estrogeni, testosteron), kao i druge bolesti koje utječu na apsorpciju hranjivih tvari (kronične upalne crijevne bolesti - ulcerozni kolitis, glutenska enteropatija), utječu na koštani metabolizam, te mogu dovesti do nižih vrijednosti koštane gustoće i povećanog rizika nastanka osteoporoze. Stoga se preporuča u mladih sa poremećajima ishrane, a osobito duljim od 12 mjeseci učiniti denzitometriju, pratiti vrijednosti biljega koštane pre-

gradnje, kao i ostalih parametara (hormona), te biti oprezan kod interpretacije serumskih vrijednosti navedenih nalaza.

#### LITERATURA

1. Galusca B, Bossu C, Germain N, Kadem M, Frere D et al. Age-related differences in hormonal and nutritional impact on lean anorexia nervosa bone turnover uncoupling. *Osteoporosis Int.* 2006; 17: 888-96.
2. Munoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *European Journal of Endocrinology.* 2002; 147: 275-86.
3. Chlebna-Sokol D, Rusinska A. Serum IGF-I, bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in children with idiopathic osteoporosis. *Endocrine Regulations.* 2001; 35: 201-08.
4. Stoving RK, Hangaard J, Hagen C. Update on endocrine disturbances in anorexia nervosa. *J Pediatr Endocrin Metab.* 2001; 14: 459-80.
5. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 55-63.
6. Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D, Ohlsson C. Free testosterone is a positive, whereas free estradiol is a negative, predictor of cortical bone size in young Swedish men: the GOOD study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 1334-41.
7. Seibel MJ. Bone turnover in nutrition-related disorders. *Wien Med Wochenschr.* 2007; 157: 582-8.
8. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharin M. Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *BJOG.* 2008; 115: 304-15.
9. Garcia-De Alvaro MT, Muñoz-Calvo MT, Martínez G, Barrios V, Hawkins F, Argente J. Regional skeletal bone deficit in female adolescents with anorexia nervosa: influence of the degree of malnutrition and weight recovery in a two year longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 1223-31.
10. Winston AP, Alwazeer AE, Bankart MJ. Screening for osteoporosis in anorexia nervosa: Prevalence and predictors of reduced bone mineral density. *Int J Eat Disord.* (Epub ahead of print) Jan 4, 2008.
11. Golden NH. Eating disorders in adolescence: what is the role of hormone replacement therapy? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007; 19: 434-9.
12. Tanaka K, Hisada K, Unno K, Iijima M, Unno A, Tokita A, Shimizu T, Yamashiro Y. Bone mineral density in children and adolescent girls with anorexia nervosa in Japan. *Pediatr Int.* 2007; 49: 637-40.
13. Milos G, Spindler A, Rügsegger P, Hasler G, Schnyder U, Laib A, Gallo LM, Uebelhart D, Häuselmann H. Does weight gain induce cortical and trabecular bone regain in anorexia nervosa? A two-year prospective study. *Bone.* 2007; 41: 869-74.
14. do Carmo I, Mascarenhas M, Macedo A, Silva A, Santos I, Bouça D, Myatt J, Sampaio D. A study of bone density change in patients with anorexia nervosa. *Eur Eat Disord Rev.* 2007; 15: 457-62.
15. 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: 290-5.
16. Legroux-Gérot I, Vignau J, D'Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Evaluation of bone loss and its mechanisms in anorexia nervosa. *Calcif Tissue Int.* 2007; 81: 174-82.
17. Oświecimska J, Ziora K, Pluskiewicz W, Geisler G, Broll-Waška K, Karasek D, Dyduch A. Skeletal status and laboratory investigations in adolescent girls with anorexia nervosa. *Bone.* 2007; 41: 103-10.
18. Kitchin B, Morgan SL. Not just calcium and vitamin D: other nutritional considerations in osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9: 85-92.
19. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, Katzman DK, Klibanski A. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2046-52.
20. Viapiana O, Gatti D, Dalle Grave R, Todesco T, Rossini M, Braga V, Idolazzi L, Fracassi E, Adami S. Marked increases in bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with anorexia nervosa gaining weight. *Bone.* 2007; 40: 1073-7.
21. Balenović A, Punda M, Bodor D, Sonicki Z, Jurčić Z, Kusić Z. Bone Mineral Density in Lumbar and Femoral Regions of Adolescent Patients with Eating Disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32: 226.
22. Balenović A, Punda M, Bodor D, Sonicki Z, Jurčić Z, Kusić Z. Bone Mineral Density in Lumbar and Femoral Regions - Normative Data Problem in Adolescent Patients. 5th International Congress of the Croatian Society of Nuclear Medicine, Opatija. Book of Abstracts, May 2005.

### Summary

#### BONE MINERAL DENSITY DISTURBANCES IN CHILDREN WITH EATING DISORDERS

A. Balenović, O. Žaja Franulović, Z. Jurčić, N. Vrkić, M. Punda, Z. Kusić

**Aim:** Anorexia nervosa is a chronic illness that involves a number of endocrine and metabolic disturbances, including osteopenia and osteoporosis. Aim was to evaluate the level of bone mineral density (BMD) and serum values of insulin-like growth factor 1 (IGF-I), bone markers (osteocalcin-OC and C-telopeptide of type I collagen-CTX), TSH, T3, T4 and relationship with disease occurrence.

**Patients and Methods:** The study comprised 28 patients aged  $15.1 \pm 2.4$  years with secondary amenorrhea ( $9.6 \pm 9.2$  months), divided according to the length of the disease: Group A ( $\leq 12$  months) and Group B ( $> 12$  months).

**Results:** We found significant negative correlation between the length of the disease and the level of Z-score ( $r = -0.58$ ;  $p = 0.001$ ) and T4 ( $r = -0.61$ ;  $p = 0.000$ ) and negative correlation between IGF-I and CTX serum values ( $r = -0.49$ ;  $p = 0.008$ ). Concentrations of bone markers, IGF-I and BMI did not differ significantly between groups.

**Conclusion:** Disease length affected significantly bone mineral density and thyroid hormones. Lower IGF-I concentrations correlated with higher bone resorption markers and decreased mineralization, which suggests the importance of IGF-I in the pathogenesis of osteoporosis. There was no significant difference according to the bone markers which could be the result of the significant age difference and age-related correlations with bone markers.

Descriptors: EATING DISORDERS, BONE MINERAL DENSITY, BONE MARKERS, GROWING