Endokrinološke komplikacije anoreksije nervoze u djece i adolescenata

Toula, Lea

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:289207

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Lea Toula

ENDOKRINOLOŠKE KOMPLIKACIJE ANOREKSIJE NERVOZE U DJECE I ADOLESCENATA

Diplomski rad

Akademska godina:

2017./2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Orjena Žaja

Split, srpanj 2018

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Lea Toula

ENDOKRINOLOŠKE KOMPLIKACIJE ANOREKSIJE NERVOZE U DJECE I ADOLESCENATA

Diplomski rad

Akademska godina:

2017./2018.

Mentor:

Doc. dr. sc. Orjena Žaja

Split, srpanj 2018

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. prim. dr. sc. Orjeni Žaji na uloženom trudu, savjetima i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala obitelji, prijateljima, posebno svojoj prijateljici Antei na bezuvjetnom strpljenju, podršci i što su bili uz mene tijekom svih ovih godina studiranja.

1. UVOD **1**
1.1. Anoreksija nervoza **2**
1.1.1. Definicija **2**
1.1.2. Epidemiologija **3**
1.1.3. Epidemiologija **4**
1.1.4. Dijagnoza anoreksije nervoze **7**
1.1.5. Klinička slika **8**
1.1.6. Liječenje **14**
1.2. Netiroidna bolest štitnjače **17**
1.2.1.Definicija netiroidne bolesti štitnjače **18**
1.2.2. Etiologija **18**
1.2.3. Patofiziologija **18**
1.2.4.Dijagnoza **19**
1.2.5. Liječenje **19**
2. CILJ I HIPOTEZE **20**
3. METODE I MATERIJALI. **22**
3.1. Ustroj istraživanja **23**
3.2. Ispitanici **23**
3.3. Metode prikupljanja podataka **24**
3.4. Mjerenja i druga opažanja **24**
3.5. Statistička analiza **25**
5. RASPRAVA **37**
6. ZAKLJUČAK **41**
8. SAŽETAK **50**
9. SUMMARY **52**
10. ŽIVOTOPIS **54**

1. UVOD

1.1. Anoreksija nervoza

Anoreksija nervoza je paradigmatski oblik poremećaja u jedenju, prvi puta opisana je u stručnoj medicinskoj literaturi Lassegua i Gulla 1873. iako je spominje još i Morton 1694. opisujući bolesnika kao ″ skelet prekriven kožom ″, dok prvi opisi samoizgladnjivanja potiču iz srednjeg vijeka (1).

Vjeruje se kako anoreksija ima svoje korijene još u 13. stoljeću kada su neke religiozne žene bile kanonizirane zbog običaja posta (2). U knjizi HolyAnorexia“ (1985.) Rudolf Bell opisuje spomenute svetice kao svete anoreksičarke koje su se u svojoj potrazi za čistoćom i svetošću izgladnjivale, te su bile hiperaktivne i stremile savršenstvu i tako bi izgubile do 25% normalne tjelesne težine. Za neke se sumnjalo da se prepuštaju prejedanju i postu, što također upućuje na obrasce ponašanja poznate među oboljelima od anoreksije (3).

Anoreksija je kroz stoljeća bila poznata i pod nazivima kao što su koloroza, zelena bolest ili djevičanska bolest. Tek krajem 19.-tog stoljeća Huchard uvodi izraz ‘mentalna anoreksija’ koji je aktualan do danas. Zajedno s bulimijom nervozom, anoreksija nervoza danas spada među najčešće kronične bolesti u adolescenata sa višestruko višom stopom smrtnosti u odnosu na druge uzorke u toj dobi (1).

1.1.1. Definicija

Anoreksija nervoza dolazi od grčkih riječi „an“ što znači bez i „orexis“ što znači želja, apetit, tek; doslovnim prijevodom bi značilo osoba bez apetita ili teka (4). Taj naziv nije prikladan jer anoreksične osobe imaju želju za hranom, ali snažnom voljom ograničavaju unos hrane zbog svoje težnje za mršavošću i postizanja osjećaja kontrole (5).

AN podrazumijeva primarno psihijatrijski poremećaj kod kojeg je gubitku apetita prethodilo dugotrajno gladovanje s ciljem redukcije tjelesne mase praćeno intenzivnim strahom od prirasta na masi i poremećenim doživljajem izgleda vlastitog tijela (6).

Osnovna obilježja AN su niska tjelesna težina, nerazuman strah od debljanja, poremećaj u načinu na koji se veličina nečijeg tijela percipira, odbijanje održavanja minimalne normalne tjelesne težine koje bude manja od 85% od očekivane za visinu, nijekanje bolesti i prekomjeran utjecaj težine na samopoštovanje (7, 8).

Karakteristike koje se također u velikom broju slučajeva javljaju s AN su perfekcionizam, opsesivno-kompulzivno ponašanje, nisko samopoštovanje, smetnje raspoloženja s pojavom depresije, nesanice i smanjenja libida (9).

1.1.2. Epidemiologija

Anoreksija nervoza (AN) zajedno s bulimijom nervozom (BN) predstavlja treću po učestalosti kroničnu bolest u adolescentnih djevojaka i mladih žena sa smrtnošću koja je 12 puta veća od svih drugih uzroka u dobi od 15-24 godine (10-12).

Najrigoroznije procjene za udio oboljelih od poremećaja u jedenju kreću se oko 0,5 % za AN i 1-3 % za BN u djevojaka i mladih žena, starosti od 12 do 30 godina. U apsolutnim brojkama prema ovim procjenama broj oboljelih od AN u našoj zemlji iznosio bi preko 3.000 (13). Epidemiologija poremećaja u jedenju postupno se mijenjala, te izgleda da se poremećaj, iako tipičan za djevojčice u početku adolescencije, sve češće dijagnosticira i u dječaka pa je omjer 10:1 u korist ženskog spola (14).

Anoreksija se u najčešće javlja u razdoblju između 10.-30. godine. Nakon 13. godine učestalost joj raste, dok vrhunac javljanja doseže između 17. i 18. godine ili prema nekim istraživanjima oko 15. godine života kao odgovor na izazove koje nose pubertet i adolescencija (15-18).

Posljednjih desetljeća ipak najviše zastrašuje činjenica porasta prevalencije anoreksije u djece koja podrazumjeva razvoj poremećaja prije 14. godine života. Na taj trend upućuje analiza provedena od strane AHRQ koja je u periodu od 1999. do 2006. godine zabilježila porast broja hospitalizacija zbog poremećaja u jedenju od 119% u djece mlađe od 12 godina (13, 14).

AN se ponajviše javlja u zapadnim industrijaliziranim, razvijenim zemljama gdje hrane ima u izobilju, a nove sociološke norme nameću održavanje vitkog izgleda. Uglavnom zahvaća populaciju uspješnih i ambicioznih adolescentica srednje i više klase, iako postoji i u nižim socijalnim klasama te među djevojkama nižeg stupnja obrazovanja. Osobito se često javlja među profesijama koje imaju imperativ mršavosti kao što su balerine, foto-modeli i manekenke. Nadalje, javlja se u svim etničkim i dobnim skupinama, a više od 90 % njih su bjelkinje. U muškoj populaciji su najviše zahvaćeni homoseksualci (9, 15, 16).

Istraživanja su pokazala da je srednje trajanje AN duže od četiri godine, a najmanje 10% žena ima ovaj poremećaj duže od 10 godina (19). U odraslih je potpuno izlječenje prisutno u 30-50% bolesnika u trajanju od 10 do 15 godina, dok je u skupini adolescenata izlječenje prisutno kod 69 – 75,8 % bolesnika (20).

Morbiditet i mortalitet AN su visoki. Smrtnost za adolescentice oboljele od AN iznosi 1,8 %. Ako se uključe i odrasli, penje se na 5,9 %, bilo da je uzrok gladovanje ili suicid što je slučaj kod petine oboljelih (21-23).

1.1.3. Etiologija

Etiologija AN do danas nije sasvim poznata. Općenito se smatra da je etiologija multifaktorijalna, odnosno rezultat složene međuigre bioloških, psiholoških, socijalnih i kulturnih čimbenika , ali nijedan od njih pojedinačno nije nužan niti dovoljan za punu ekspresiju bolesti (24-26).

Uzimajući u obzir da je AN primarno psihijatrijska bolest na njezin razvoj utječe postojanje predisponirajućih, precipitirajućih i podržavajućih čimbenika. Predisponirajuće čimbenike dijelimo na intrapersonalne i interpersonalne. U skupinu intrapersonalnih faktora ubrajamo spol, dob, nezadovoljstvo slikom vlastitog tijela, sklonost perfekcionizmu uz istovremeno prisutnu nesigurnost i strah od sazrijevanja, dok su interpersonalni uvjetovani roditeljima i vršnjacima. Precipitirajući čimbenici su osjećaj gubitka samopoštovanja i samokontrole, te nove i nepoznate okolnosti, a društvo koje kao ideal ljepote nameće mršavost te vrši pritisak za uspjehom predstavlja podržavajući čimbenik bolesti (5).

1.1.3.1. Biološki čimbenici

1.1.3.1.1.Genetički faktori

Biološka predispozicija je djelomično genetska. Povećan rizik zapažen je međubliskim srodnicima i monozigotnim blizancima. Jedno istraživanje pokazalo je pojavnost AN kod dvojajčanih blizanaca od 5%, a kod jednojajčanih od 56%. Mogućnost nasljeđivanja AN iznosi između 58 % i 74 %. Razvoj AN povezuje se s kromosomom 1 u ljudskom genomu i genima zaduženima za produkciju serotonina, dok se težnja ka mršavosti i opsesija hranom dovode u vezu s kromosomima 1, 2 i 13. Nadalje, u bliskih srodnika anoreksičnih osoba postoji veća učestalost depresije, sklonost ovisnostima osobito o alkoholu ili drogama, poremećaja u jedenju te dijabetesa (14, 27, 28).

Najnovije studije pokazale su genetsku povezanost između AN i autoimunih gastrointestinalnih bolesti kao što je celijakija. Celijakiju i AN karakteriziraju slični gastrointestinalni simptomi poput boli u trbuhu, proljeva i nadutosti. Odrasle osobe kojima je prethodno dijagnosticirana celijakija imaju dvostruko veći rizik za razvoj AN (29).

Unatoč brojnim istraživanjima još uvijek se ne može potvrditi točan genetski poremećaj kao ni mehanizmi pomoću kojih genetski čimbenici utječu na rizik od pojave bolesti, a neki od bioloških rizika su dob, spol i TM u trenutku pojave bolesti (1, 30).

1.1.3.1.2. Neurobiološki faktori

Područje neurobiologije pruža nam brojna saznanja o vezi između neurobioloških faktora i etiopatogeneze poremećaja jedenja. Pri tome je najveća pažnja posvećena monoaminskom sustavu.

Smatra se da serotonin (5-HT) sudjeluje u regulaciji apetita i raspoloženja. Analogno navedenom disregulacija serotoninergičkog sustava povezuje se s poremećenom regulacijom apetita, anksioznošću, impulzivnošću, agresivnosti, opsesivnim ponašanjem te sklonosti samoozljeđivanju i suicidalnosti. S druge strane neka su istraživanja pokazala kako poremećeno jedenje potencira abnormalnu funkciju serotoninergičkog sustava, čime se nameće pitanje da li svi dosada navedeni pronalasci prethode razvoju poremećaja jedenja ili su zapravo njihova posljedica (31, 32).

Dopamin (DA) je drugi značajan monoamin koji ima ulogu u sustavu nagrađivanja u mozgu, a okus i miris hrane ga stimuliraju. Porast koncentracije endogenog DA u zdravih pojedinaca potiče euforiju, dok kod anoreksičnih pojedinaca dovodi do pojave anksioznost koja je posljedica hipersenzitivnosti mozga na stimulaciju DA. Ovom teorijom pokušava se objasniti njihovo izbjegavanje konzumacije hrane (32, 33).

1.1.3.2. Psihološki čimbenici

AN karakterizirana je poremećenom i iskrivljenom percepcijom vlastitog tijela, njegove težine i oblika. Kritično razdoblje za razvoj ovoga poremećaja predstavlja adolescencija praćena intezivnim tjelesnim promjenama koje zahtjevaju temeljitu reorganizaciju slike svoga tijela. Anoreksija je svojevrstan izraz negacije odrastanja i spolne zrelosti. Zadržavanjem dječačkog tjelesnog oblika, oboljeli nastoje ostati u fazi latencije i izbjeći neminovni konflikt osamostaljivanja u adolescenciji koji budi potisnute separacijske strahove.Restriktivnim prehrambenim navikama i ekcesivnim vježbanjem anoreksične osobe stvaraju prividni osjećaj uspostave kontrole, čvrstoće i snage (9, 15, 34).

Brojna istraživanja ukazuju na povezanost depresije i razvoja poremećaja prehrane, te samopoštovanja i zadovoljstva vlastitim tijelom. Perfekcionizam i opsesivno-kompulzivne crte ličnosti također predisponiraju osobu za razvoj poremećaja prehrane. Smatra se kako restriktivni tip anoreksije nervoze i opsesivno-kompulzivni poremećaj ličnosti imaju čak isti uzrok. Prisutnost opsesivno-kompluzivnih simptoma povezana je s rizikom od bržeg gubitka na masi i dužim periodom potrebnim za oporavak tjelesne mase, odnosno loš je prognostički

znak anoreksije nervoze. Perfekcionizam se ogleda u izvrsnom uspjehu koji veliki broj oboljelih djevojaka postiže u školi, postavljanju izuzetno visokih ciljeva i očekivanja, te trajnom stremljenju savršenstvu po pitanju svih segmenata života (14, 35, 36).

Po pitanju interpersonalnih odnosa, anoreksični bolesnici mahom su introvertirane osobe, koje stvaraju i žive svoj iskontrolirani svijet utemeljen na strogoj samodisciplini. Nesklone su izgradnji bliskih odnosa izvan obitelji, ne ostvaruju bliske kontakte s vršnjacima, povlače se od društva (5, 14).

1.1.3.3. Socijalni čimbenici

1.1.3.3.1. Obiteljski čimbenici

Obitelji anoreksičnih bolesnica uglavnom se opisuju kao izuzetno protektivne i rigidne obitelji unutar kojih često dominiraju latentni sukobi i nesuglasice koji se nastoje potisnuti i prikriti. Najčešće postoje čvrste veze između majke i djeteta, dok je otac veći dio vremena odsutan. Obiteljski faktori koji mogu doprinijeti razvoju AN jesu: pretjerana zaštita djeteta, nedostatak obiteljske hijerarhije, destruktivna komunikacija majke i kćeri, agresivnost i negiranje emocionalnih potreba djeteta, roditelji skloni kritiziranju i kontroliranju, visoki zahtjevi roditelja, nedovoljna komunikacija i veći broj konflikata u obitelji (39).

Problem nastaje za vrijeme adolescencije kada dijete pokuša pružiti otpor te pokaže želju za osamostaljenjem i separacijom od obitelji. Takvi pokušaji, tipično za ovakve obitelji, nailaze na neodobravanje roditelja i dovedu do sukoba. Kako bi se izbjegao sukob adolescent pribjegava bolesti, anoreksiji, koja odgađa odrastanje koje uzrokuje sukob, a također stavlja latentne nesuglasice između roditelja u drugi plan jer glavnom preokupacijom sada postaje briga za teško bolesnu djevojku (23).

1.1.3.3.2. Društveni čimbenici

Posljednjih desetljeća ideal ljepote se drastično promijenio; od zaobljenih, bujnih, putenih figura istaknutih oblina koje su stoljećima bile simbol ženstvenosti, do mršavih i tankih kao primjera savršenih tijela modernog doba. Kulturološka pravila su da je debelo ružno i loše, a mršavo lijepo i uvijek dobro. Smatra se da su djevojke s poremećajem prehrane u većem stupnju prihvatile kulturološke imperative izgleda ženskog tijela, te kod njih u podlozi nalazimo čitav niz čimbenika rizika (37).

Veliku ulogu imaju masovni mediji koji propagiraju mršavo kao temelj privlačnosti, popularnosti i uspješnosti. Djevojčice i adolescentice, koje u toj dobi sliku sebe formiraju kroz tuđe mišljenje, nastoje dosegnuti tu nerealnu i nezdravu sliku tijela. To predstavlja visoki čimbenik rizika za razvoj poremećenih obrazaca jedenja, depresivno raspoloženje i nisko samopoštovanje. U prilog navedenom govori činjenica da je u zapadnim kulturama rijetkost sresti adolescenticu koja je odoljela izazovu provođenja dijeta (1,5, 37, 38).

1.1.4. Dijagnoza anoreksije nervoze

Dijagnoza AN temelji se na detaljnoj anamnezi, heteroanamnezi uzetoj od roditelja, temeljitom kliničkom pregledu i antropometrijskim mjerenjima tjelesne mase (TM), tjelesne visine (TV) i izračunavanju indeksa tjelesne mase (ITM) (39).

Diferencijalno dijagnostički treba isključiti stanja i bolesti koje dovode do izrazitog mršavljenja:

- Zdravstvena stanja kao što su: opće zdravstveno stanje, neoplazme, tumor mozga, gastrointestinalni poremećaji, zlouporaba droga.
- Depresivni poremećaji u kojima bolesnici često imaju smanjen apetit, za razliku od anoreksije nervoze koji imaju normalan apetit i osjećaj gladi, te nemaju strah od debljanja i ne broje kalorijske vrijednosti namirnica.
- Somatizacija - kod bolesnika nema tako izraženo gubljenje tjelesne mase, nema straha od debljine, rijetko postoji amenoreja.
- Bulimija nervoza - kod ovih bolesnika postoji manji gubitak tjelesne mase, rijetko gube više od 15% (1).

Preduvjet postavljanja dijagnoze AN podrazumijeva zadovoljavanje kriterija navedenih u dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja (DSM-V), odnosno u međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) (40).

Klasifikacija DSM-V dijeli AN u dva podtipa ovisno o mehanizmu koji pacijent koristi s ciljem postizanja što niže tjelesne mase (41). Češće se javlja kao restriktivni tip karakteriziran isključivo strogim držanjem dijete i često pretjeranim fizičkim vježbanjem. Bulimično-purgativni tip je rjeđi, ali teži i opasniji zbog toga što bolesnica povremeno pojede nešto više hrane nakon izgladnjivanja i namjerno izaziva povraćanje i čišćenje u strahu od debljanja. Neke bolesnice povraćaju i najmanju količinu pojedene hrane (14). Na to upućuje i podatak o

srednjem vremenu oporavka koje za restriktivni tip iznosi 3,3 godine, a za bulimično-purgativni 4,4 godine (43).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji Američkog udruženja psihijatara za AN - DSM-V (42)

ANOREKSIJA NERVOZA
A. Energetski unos manji od preporučenog, što rezultira značajno niskom tjelesnom težinom obzirom na dob, spol i stupanj pubertetskog razvoja. Značajno niska težina se definira kao težina manja od minimalno normalne, a za djecu i adolescente manja od minimalno očekivane.
B. Intenzivan strah od prirasta težine ili debljanja ili trajno prisutan obrazac ponašanja koji sprečava prirast težine usprkos prisutne značajno niske tjelesne težine.
C. Poremećen doživljaj izgleda vlastitog tijela ili negiranje objektivno prisutne pothranjenosti
Specifični podtipovi*:*
Restriktivni tip*:* tijekom protekla 3 mjeseca nisu prisutne ponavljane epizode prejedanja ili čišćenja (poput izazivanja povraćanja, uporaba laksativa, diuretika ili klizmi)
Bulimičko-purgativni oblik*:* tijekom protekla 3 mjeseca prisutne su ponavljane epizode prejedanja ili čišćenja (poput izazivanja povraćanja, uporaba laksativa, diuretika klizmi)

Prema prikazanim, revidiranim DSM-V kriterijima iz svibnja 2013. godine (Tablica 1), za postavljanje dijagnoze AN nije više nužna prisutnost amenoreje i prihvaćen je kriterij stagnacije TM u periodu puberteta kao jednak onome koji predstavlja gubitak TM u daljnjem periodu. Promijenjen je i kriterij od 85 % očekivane TM u „značajno nisku“ tjelesnu masu koja podrazumjeva indeks tjelesne mase (ITM) manji od 5.centile dane za dob i spol za populaciju, uz napomenu važnosti izrade dnevnika tjelesne mase i psiholoških promjena (42).

1.1.5. Klinička slika

AN karakterizira značajan gubitak TM (≥15%) postignut namjernim mršavljenjem i željom za postizanjem sve niže tjelesne mase, što rezultira razvojem teške pothranjenosti praćene brojnim komplikacijama (Tablica 2). Neishranjenost u AN i njezine posljedice ovisne su o trajanju, broju i težini pojedinih epizoda samoizgladnjivanja ali i vremenskom odnosu

prema fiziološkim razdobljima rasta i spolnog razvoja. Većina komplikacija je reverzibilne prirodne, te se stabiliziraju oporavkom i normalizacijom tjelesne mase, dok samo manji broj komplikacija, zbog specifične povezanosti s adolescentnim razdobljem, može biti ireverzibilan. To se prvenstveno odnosi na smetnje rasta, odgodu ili zaustavljanje normalnog obrasca pubertetskog razvoja, te osteopeniju i osteoporozu (44-48).

Tablica 2. Osnovne značajke bolesnika s AN (50)

Klinička slika	Povećana osjetljivost na hladnoću Gastrointestinalni simptomi opstipacije, nadutost, osjećaj punoće nakon jela Vrtoglavica i sinkopa Amenoreja, smanjen libido i neplodnost Poremećaj spavanja, rano buđenje
Fizikalni pregled	Retardacija rasta, nerazvijenost dojki (kod prepubertalne pojave bolesti) Suha koža, lanugo dlačice na leđima, podlakticama i licu Erozije unutrašnjih površina, površina prednjih zuba (u bolesnika koji učestalo povraćaju Hipotermija, hladne okrajine Bradikardija, ortostatska hipotenzija, aritmije Periferni edemi Slabost proksimalnih mišića
Endokrinološki	Niska koncetracija LH, FSH i estradiola Sindrom niskog T3 Blago povišena koncentracija kortizola Povišena koncentracija hormona rasta Niska koncentracija leptina
Probavni	Zakašnjelo pražnjenje želuca Smanjen motilitet crijeva Akutna dilatacija želuca
Metabolički poremećaji	Hiperkolesterolemija Dehidratacija Poremećaji elektrolita (hipokalemija i metabolička alkoza prilikom povraćanja, metabolička acidoza, hiponatremija i hipokalemija prilikom uzimanja laksativa)
Ostalo	Osteopenija i osteoporoza Povećanje moždanih komora, pseudoatrofija mozga

Glavni klinički znak AN, neovisno o trenutku javljanja poremećaja, je pothranjenost praćena brojnim medicinskim komplikacijama koje uzrokuju više od 50% svih smrti oboljelih od anoreksije nervoze, čije su stope smrtnosti 10-12 puta veće nego u općoj populaciji. Komplikacije su izravna posljedica gubitka tjelesne težine i malnutricije. Izgladnjivanje potiče katabolizam proteina i masti, a gubitak masnog i nemasnog tkiva nije proporcionalan. Tako značajan gubitak masnih rezervi korelira s razvojem hemodinamskih promjena, kao što je bradikardija i ortostatska hipotenzija, dok gubitak nemasnog tkiva korelira s imunološkim promjenama i nepostizanjem odgovarajuće koštane mase (39).

1.1.5.1. Dermatološke komplikacije

Osobe oboljele od anoreksije nervoze uobičajeno imaju suhu i tanku kožu koja lako puca i krvari, osobito na prstima ruku i nogu. Često je prisutna i akrocijanoza kao posljedica centralizacije krvotoka uslijed hipotermije. Na licu i leđima redovito se vide fine pahuljaste dlačice, lanugo dlačice, čija je uloga smanjiti otpuštanje tjelesne topline. Gubitkom potkožnog masnog tkiva javlja se sklonost pojave hematoma te razvoja ulkusa iznad koštanih izbočina. Jako rijetko, u slučaju BP tipa AN može se uočiti i Russell-ov znak, odnosno ožiljci kože iznad metakarpofalangealnih zglobova koji su nastali uslijed provociranja povraćanja prstima (49).

1.1.5.2. Gastroenterološke komplikacije

Dugotrajno izgladnjivanje rezultira promjenom motaliteta probavnog sustava, gastroparezom i konstipacijom.

Gastropareza označava usporeno pražnjenje želuca, a očituje se osjećajem napuhnutosti, punine, mučnine, nelagode u predjelu epigastrija i brzim postizanje sitosti nakon konzumacije hrane. Pokušaj izbjegavanja navedenih postprandijalnih simptoma dodatno potiče održavanje poremećenog obrasca jedenja (51).

Drugi oblik poremećenog motalieta je kronična konstipacija. Rizični faktori za razvoj konstipacije u anoreksiji nervozi su: smanjen kalorijski unos, zbog kojeg je oslabljena refleksna aktivnost kolona, terapija antidepresivima i anksioliticima te stalna upotreba laksativa. Ovo stanje pogoduje razvoju abdominalne distenzije, osjećaju napuhnutosti i ranom postizanju sitosti. Postizanjem normalne tjelesne mase i uspostavom normalnog obrasca jedenja rješava se problem konstipacije (52).

Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) javljaju se u gotovo 50 % slučajeva, osobito u pacijenata s ITM nižim od 12 kg/m ^{2}. Porast

vrijednosti jetrenih enzima može se javiti zbog steatoze u sklopu refeeding-sindroma. Posljedica refeeding sindroma može biti i akutni pankreatitis zbog aktivacije proteaza. U oboljelih od AN česta je i pojava žučnih kamenaca (1, 49, 53-55).

1.1.5.3. Endokrinološki poremećaji

Funkcija gotovo svih žlijezda s unutarnjim lučenjem je smanjena. Hormonska odstupanja imaju zaštitnu ulogu, s ciljem očuvanja metaboličke energije tijekom produženih perioda kalorijskog deficita (40).

Unatoč nazočnim promjenama na cjelokupnom endokrinom sustavu kod oboljelih od AN, klinički se najznačajnijima smatraju one na razini jajnika. Sekundarna amenoreja, nastala zbog smanjenog lučenja gonadoliberina (GnRH), javlja se kao odgovor tijela na gubitak masnog tkiva, pothranjenost, poremećen unos makro i mikronutrijenata, iscrpljujućeg vježbanja, anksioznosti i općenito stanja stresa. Oko 20% pacijentica s AN razvije amenoreju prije značajnijeg gubitka na težini, 50% ih razvije amenoreju tijekom provođenja dijete, a u 30% slučajeva gubitak menstruacije uslijedi tek kod znatnog gubitka tjelesne mase. Ukoliko se AN razvije prije puberteta govorimo o primarnoj amenoreji, odnosno odgodi očekivanog vremena pojave menarhe (13, 39, 49-52).

Pothranjene pacijentice imaju sniženu bazalnu razinu luteinizirajućeg hormona-LH, folikulostimulirajućeg hormona-FSH i estrogena, a obrazac lučenja LH sličniji je lučenju u djevojčica u predpubertetnom razdoblju. Poremećaj osi hipotalamus-hipofiza-gonade kod AN dijelom je povezan s hiperkortizolemijom i povećanom razinom CRH koji inhibira sekreciju LH-RH putem povećane sekrecije β-endorfina. Snižena razina leptina i povišena razina grelina posrednim mehanizmima podržavaju ovo stanje (50, 52, 56).

Deficit spolnih hormona ima negativne, a nerijetko i ireverzibilne učinke na postizanje vrška koštane mase i rasta. Pojava anoreksije nervoze u adolescenciji zahvaća većinu parametara koji su odgovorni za rast kostiju pa će očekivani rast u visinu biti zaustavljen ili usporen ,a ishod će ovisiti o tjelesnom oporavku i stupnju pubertetskog razvoja. Kod rane i uspješne realimentacije, pubertet se nastavlja i pokreće linearni rast kostiju, s dosezanjem očekivane visine u adultnoj dobi. Manje će uspjeha biti u djevojaka s uznapredovalim pubertetom i sekundarnom amenorejom, jer su već kompletirale svoj genetski potencijal rasta (46, 47, 49-51).

Osim na rast kostiju, anoreksija nervoza utječe i na smanjenje mineralne gustoće kostiju. Smanjena gustoća kostiju u oboljelih rezultat je povećane resorpcije zbog

hiperkortizolizma i manjka estrogena. Dodatni faktori su: snižena razina leptina, oksitocina, inzulina i IGF-1 koji potiču apoziciju kosti; rezistencija kosti na djelovanje hormona rasta i grelina koji su u oboljelih redovito povišen, kao i deficit vitamina D koji je prisutan u 30 % oboljelih. Ovaj deficit može biti trajan ukoliko se AN razvije u adolescenciji. Tako žene koje su oboljele u adolescentnoj dobi imaju manju mineralnu gustoću u odnosu na one koje su oboljele u odrasloj dobi, unatoč jednakom trajanju amenoreje (50, 52, 61 , 62).

Ispitivanjem funkcije štitnjače kod oboljelih od AN utvrđeno je postojanje netiroidne bolesti (engl. *euthyroid sick syndrome*), koju obilježavaju različite abnormalnosti hormona štitnjače u osoba koje imaju zdravu štitnjaču, a boluju od neke druge bolesti. Netireoidna bolest štitnjače (NBŠ) očituje se niskonormalnim vrijednostima ukupnog i slobodnog tiroksina (T4), sniženim vrijednostima trijodtironina (T3) uz normalnu ili blago sniženu vrijednost tireotropina (TSH). Povišena razina reverznog T3 (rT3) upućuje na smanjenu perifernu konverziju T4 u T3. Odgovor u TRH testu je zakašnjeli, ali normalan. Ove promjene su dio neuroendokrinoimune reakcije na stres, a u funkciji su zaštite organizma. NBŠ klinički se prezentira slikom hipotiroidizma kao hipotermija, bradikardija, konstipacija, suha koža i pojačani tetivni refleks (46, 47,49-52).

1.1.5.4. Hematološki poremećaji

Anoreksija nervoza negativno djeluje na strukturu koštane srži. Disfunkcija koštane srži može dovesti do razvoja citopenije. Učestalost citopenije raste usporedno s težinom bolesti i padom ITM. Anemija (najčešće normocitna normokromna) se javlja u 10-35 % oboljelih, u 25-30% leukopenija (češće u kasnijoj fazi), a trombocitopenija u 10 % slučajeva. Leukopenija u oboljelih od anoreksije nervoze ne čini ih podložnijima infekciji, ali isto tako infekcija može biti i neprepoznata zbog izostanka uobičajenih znakova infekcije (49 ,63).

1.1.5.5. Neurološke komplikacije

Novija istraživanja pokazala su da je anoreksija nervoza povezana s različito izraženim stupnjem atrofije mozga. Dolazi do redukcije bijele i sive moždane tvari i povećanja volumena cerebro-spinalnog likvora. Atrofija zahvaća i veliki i mali mozak. Posebno je zanimljiv opis atrofije inzularnog korteksa koji ima važnu ulogu u percepciji fiziološkog stanja cjelokupnog organizma i formiranju slike tijela. To navodi na zaključak da bi inzularna disfunkcija uslijed atrofije mogla biti podržavajući čimbenik bolesti (64).

1.1.5.6. Poremećaj elektrolita i metabolita

Kod pacijentica s AN nailazi se na rani poremećaj elektrolita i metabolita koji su posljedica siromašnog unosa hrane, korištenja laksativa i diuretika te ponavljanih epizoda samoinduciranog povraćanja (42).

Kod restriktivnog tipa anoreksije najčešće nalazimo poremećaj natrija koji se može očitovati kao hiponatrijemija u slučaju potomanije ili hipernatrijemija kod restrikcije unosa tekućine u svrhu manipulacije težinom (42).

Najveća opasnost koja se veže uz purgativni tip AN jest razvoj hipokalemične hipokloremične alkaloze koja se očituje simptomima letargije, slabosti i rjeđe srčanim aritmijama. Hipomagnezijemija se javlja kao odgovor na hipokalemiju, a svojstvena je i periodu starvacije i realimentacije, za razliku od hipofosfatemije koja se gotovo uvijek veže uz realimentaciju (engl. *refeeding syndrome*).

Rezultat elektrolitnog disbalansa mogu biti ozbiljne komplikacije kao što su srčana disfunkcija ili poremećaj funkcije bubrega. Učestala zlouporaba laksativa može dovesti do razvoja metaboličke acidoze, dehidracije koja pogoduje razvoju nefrolitijaze, porastu ureje, pojavi hiperuricemije, hipokalcemije i hipomagnezemije, dok nagli prekid njihove upotrebe se dovodi u vezu s rizikom od retencije vode (13, 52, 46-48, 58).

Hiperkolesterolemija svojstvena je oba tipa AN s tim da više vrijednosti nalazimo kod purgativnog tipa. Istraživanja su ustvrdila povišenu razinu ukupnog kolesterola, LDL-a, Apo-B i fibrinogena kod oboljelih od anoreksije, a vrijednosti su se normalizirale poboljšanjem fizičkog statusa oboljele. Ukoliko ne dođe do oporavka, povišene vrijednosti kolesterola s vremenom počinju predstavljati kardiovaskularni rizik (65, 66).

1.1.5.7. Kardiovaskularne komplikacije

Kardiološke komplikacije javljaju su u više od 80 % oboljelih od AN. Fizikalnim pregledom nalazimo ortostatsku hipotenziju i sinusnu bradikardiju. Smatra se da je bradikardija fiziološka prilagodba na usporen metabolizam i povećan vagalni tonus. Malnutricija dovodi do smanjenja mase lijeve srčane klijetke, pa bradikardija može biti i kompenzatorni mehanizam koji štiti od srčanog zatajenja.

Promjene na EKG-u kao visoke voltaže, sinusna bradikardija, ST- denivelacija i prolongirani QTc, nastaju sekundarno kao posljedica elektrolitnog disbalansa (hipokalemija, hipofosfatemija, hipomagnezijemija). Njihovim nastankom povećava se rizik od razvoja aritmija i iznenadne srčane smrti (49, 52, 67).

U 22-71% oboljelih od anoreksije nervoze nalazi se blaži perikardijalni izljev koji nestaje s normalizacijom tjelesne težine. Vrlo rijetko izljev je toliko opsežan da prijeti tamponadom srca i zahtjeva hitnu intervenciju. Rjeđe se susreće prolaps mitralne valvule koji može biti uzrok palpitacijama i boli u prsima (49).

1.1.5.8. Nefrološke komplikacije

Bubrežne komplikacije u AN malo su poznate, podcijenje su i slabo istraživane. Glavni čimbenici rizika za razvoj bubrežne bolesti jesu uporaba laksativa, diuretika i povraćanje, te posljedični razvoj kronične hipokalemije i dehidracije. Patogeneza bubrežnog oštećenja sastoji se od tubularne atrofije, infiltracije i fibroze intersticija i jukstaglomeluralne hiperplazije što rezultira razvojem hipokalemijske nefropatije u AN, odnosno kroničnim tubulointersticijskim nefritisom (68-70). Poremećaj elektrolita dovodi do poremećaja osmolarnosti, što uz disfunkciju hipotalamusa, intrinzičnu bubrežnu insuficijenciju i korištenje psihotropnih lijekova može percipitirati bubrežno zatajenje u teško pothranjenih pacijentica (71).

1.1.6. Liječenje

Liječenje je važno započeti što ranije jer su poremećaji jedenja povezani sa smanjenom kvalitetom života, povećanim rizikom za razvoj depresije i često praćeni brojnim komplikacijama od kojih neke mogu biti smrtonosne. Liječenje treba biti sveobuhvatno i zahtjeva multidisciplinarni pristup, što znači da su u njega uključeni pedijatri, internisti, ginekolozi, psihijatri, psiholozi, nutricionisti i educirane medicinske sestre. Ukoliko izostane pravodoban oporavak, posljedice mogu biti nepovratne, osobito po pitanju koštanog zdravlja i fertiliteta (1, 13, 14).

Tri osnovna cilja liječenja AN su:

- Normalizacija tjelesnog zdravlja, osobito stanja uhranjenosti
- Uspostavljanje normalnih prehrambenih navika
- Psihoterapijski tretman bolesnika i rad s obitelji (8)

Pristup u liječenju djece i adolescenata mora biti holistički, uvažavajući tjelesne i mentalne potrebe, te vodeći računa o razvojnim specifičnostima (1).

1.1.6.1. Normalizacija tjelesnog zdravlja

U ovoj fazi liječenja često je nužna hospitalizacija. Prema smjernicama AAP iz 2010., hospitalizacija, posebice ozbiljno pothranjenih pacijenata s AN, omogućava medicinsku

stabilizaciju, primjeren oporavak tjelesne težine, uspostavu normalnog obrasca hranjenja i time povećava mogućnost povoljnog ishoda. Kao indikacija za hospitalizaciju uzima se zadovoljavanje barem jednog od navedenih kriterija:

1. < 75 % idealne tjelesne težine, ili gubitak na težini unatoč intezivnom liječenju
2. Odbijanje hranjenja
3. Puls < 50/min po danu; <45/min po noći
4. Sistolički tlak <90 mmHg
5. Ortostatske promjene pulsa (> 20/min), ili krvnog tlaka (> 10 mmHg)
6. Zastoj rasta i razvoja
7. Akutne medicinske komplikacije pothranjenosti
8. Akutni psihijatrijski poremećaji
9. Pridružene dijagnoze koje interferiraju s poremećajem u jedenju (npr. depresija, OCD, obiteljska disfunkcija)

ITM <12 kg/m^2 neprijeporna je indikacija za liječenje u intezivnoj skrbi (13).

Prvi korak je hitno zbrinjavanje medicinskih komplikacija, a potom slijedi nutritivna rehabilitacija. Potrebno je najprije odrediti masu kojoj se teži, kao i način postizanja željene mase. Kako bi motivirali bolesnika na promjenu, obično se dogovara minimalna tjelesna masa koju treba postići. Na taj način se u pacijentima stvara osjećaj sigurnosti da se neće prelaziti njima prihvatljive granice. Ciljna, odnosno potrebna ″zdrava težina″ je > 95% od premorbidne ili se kao cilj uzima tjelesna masa pri zadnjoj menstruaciji (1, 42).

Prioritet je postizanje unos hrane na usta (per os) koje često kod oboljelih od AN zna biti otežano pa se uglavnom kombinira s bihevioralnim mjerama poput ohrabrivanja prilikom jela, nuđenje omiljenih jela, malih obroka ili točnog rasporeda obroka. Ukoliko ni takav pristup ne poluči rezultate, prehrambena potpora inducira se oralno, enteralnim putem ili paraenteralno (40).

Nutritivna potpora započinje uz primjenu 30 do 40 kcal/kg tjelesne mase na dan, što tijekom hospitalizacije rezultira povećanjem mase do 1,5 kg/tjedno, a do 0,5 kg/tjedno tijekom ambulantnog liječenja. Suplementacija kalcijem i vitaminom D se provodi u slučaju gubitka koštane mase. U nekim slučajevima pribjegava se i farmakoterapiji antipsihoticima čija je svrha ublažiti strah od debljanja, te na taj način posredno potpomažu porast tjelesne mase (72). Porast tjelesne mase mora biti postupan. Tijekom prvih tjedana ponovne uspostave prehrane potrebno je strogo monitoriranje zbog opasnosti od razvoja refeeding sindroma. Riječ je o potencijalno fatalnoj komplikaciji koja se može razviti uslijed neadekvatne realimentacije teško pothranjenog pacijenta. Očituje se teškim poremećajem ravnoteže vode i elektrolita, od

kojih je najznačajnija hipofosfatemija; koja je podloga za razvoj ozbiljnih neuroloških, kardioloških i hematoloških komplikacija (73, 74).

1.1.6.2. Uspostava normalnih prehrambenih navika

Ovaj korak u liječenju predstavlja možda najveći izazov, osobito po otpustu iz bolnice. Veliki broj AN pacijenata su vegeterijanci ili vegani. Preduvjet uspostave normalnog odnosa prema hrani jest edukacija pacijenata, odnosno pružanje kvalitetnih i stručnih informacija o prehrani, uz istodobno uvažavanje njihovih želja i potreba (72).

Uloga liječnika u ovoj fazi liječenja jest promocija zdravih životnih navika i strukturirane fizičke aktivnosti, uz savjetovanje izbjegavanja dijeta, preskakanja obroka i konzumiranja preparata za mršavljenje (75).

Sporno ostaje jedino pitanje fizičke aktivnosti. Jedno istraživanje pokazalo je veću vjerojatnost lošeg ishod liječenja kod bolesnika koji su se bavili fizičkom aktivnosti nakon hospitalizacije. Fizička aktivnost ne bi se trebala miješati s dobivanjem tjelesne mase, a bolesnicima bi se trebao omogućiti uvid u psihologiju vraćanja tjelesne mase i učinka koji fizička aktivnost ima na to (20, 72).

1.1.6.3. Psihoterapija

Nakon somatskog oporavka slijedi rad na mentalnom aspektu bolesti –prepoznavanje i rješavanje simptoma poremećenog jedenja kognitivno bihevioralnim pristupom te liječenje pridruženih psihijatrijskih simptoma raznim oblicima psihoterapije, uz eventualnu farmakoterapiju. Psihološka terapija je efikasnija u liječenju u odnosu na farmakoterapiju, a često se koristi kombinacija ovih terapija (39, 42). Psihoterapijsko liječenje može biti individualno ili grupno, ovisno o preferencijama bolesnika. Obiteljski tretman liječenja nužan je kako bi im se pomoglo razumjeti svoju ulogu u razvoju i održavanju samoga poremećaja, a ujedno im pokazati način na koji mogu poticati bolesnika ka normalnom funkcioniranju. Obitelj bi trebala biti uključena od samoga početka bolničkog liječenja bolesti (8, 76).

Kritični prvi korak prema izlječenju je trenutak kada osoba prizna da ima problem i odluči zatražiti pomoć. Osnovna teškoća u liječenju je nedostatak uvida bolesnika u ozbiljnost problema te svjesni i nesvjesni otpori u prihvaćanju pomoći (19, 40). Važnu ulogu u liječenju svih dobnih skupina igra i psihosocijalni oporavak. Kod mlađih bolesnika veže se poglavito uz školu, dok je u starijih usredotočen na izobrazbu i zainteresiranost za posao (72).

1.1.6.4. Ishod liječenja

Djeca i adolescenti imaju najbolju prognozu ukoliko se pravodobno provede adekvatno i agresivno liječenje, dok u odraslih osoba ovakav pristup ne utječe znatno na prognozu (13). Nekoliko istraživanja dokazalo je da su ishodi u smislu smrtnosti, psihosocijalnog funkcioniranja, psihijatrijskih poremećaja i ponašanja povezanih s prehranom bili bolji kod pojave bolesti u adolescentskoj u odnosu na odraslu dob. Također je zabilježena i bolja prognoza kod bolesnika u adolescentskoj dobi, naspram pojave AN u djetinjstvu. Uočena je znatno veća stopa oporavka u osoba s dijagnozom do 20. godine života (31).

Uspjeh liječenja određuje se na temelju tjelesnog i psihičkog oporavka. Fizički oporavak postiže se u više od 85 % oboljelih, a glavna odrednica mu je ponovna uspostava menstrualnog ciklusa, odnosno pojava menarhe. Na temelju provedene studije pokazano je kako je znatno viša stopa fizičkog oporavka u odnosu na psihički. Također je utvrđeno kako je za psihički oporavak potreban bar dva puta duži period u odnosu na tjelesni, a cjelokupni proces potpunog oporavka predstavlja dugotrajnu borbu prosječnog trajanja 6 godina (77).

U Europi uspješnost oporavka postignuta je u 68 % anoreksičnih pacijenata s mortalitetom od 5,1 % tijekom pet godina praćenja na razini opće populacije. Promatrano s pedijatrijskog stajališta liječenja, uspjeh je zabilježen u 86 % oboljelih s mortalitetom manjim od 5 % (1).

1.2. Netiroidna bolest štitnjače

Glavna funkcija štitne žlijezde je da iz joda i aminokiselina sintetizira tiroksin (T4) i trijodtironin (T3). T3 i T4 djeluju na identičan način, s tim da je djelovanje ekvivalentne količine T3 (kojeg u plazmi ima 50 puta manje) oko četiri puta jače od djelovanja T4. Cirkuliraju u plazmi vezani za proteine, i to u prvom redu za globuline (TBG), a manjim dijelom za albumine i prealbumine. Samo 1 % hormona štitne žlijezde ostaje slobodno u plazmi, odnosno je metabolički aktivno. Od ukupne količine metaboličkih aktivnih hormona tiroidne žlijezde, 93 % čini T4, a 7 % T3, no gotovo se sav T4 u tkivima pretvori u T3. Sekrecija T3 i T4 regulirana je tireotropinom (TSH) putem mehanizma negativne povratne sprege. Funkcija štitne žlijezde ispituje se određivanjem hormona.

Osnovne funkcije T3 i T4 su stimulacija oksidacijskih procesa, sinteze proteina, rasta i diferencijacije i ubrzavanje metabolizma ugljikohidrata, masti i vitamina. Stoga, potpuni nedostatak tiroidnih hormona obično uzrokuju smanjenje bazalnog metabolizma za 40 – 50 %

ispod normalne vrijednosti, dok izuzetno pojačano lučenje ovih hormona može povećati intenzitet bazalnog metabolizma za 60 do 100 % iznad normalne vrijednosti (8, 78).

1.2.1. Definicija netiroidne bolesti štitnjače

Netiroidna bolest štitnjače (engl. *euthyroid sick syndrome*, ESS) ili sindrom niskog T3 je stanje adaptacije ili disregulacije kontrole tireotropne povratne sprege koju obilježavaju različite abnormalnosti hormona štitnjače u osoba koje imaju zdravu štitnjaču, a boluju od neke druge bolesti (79). Obilježava je niska koncentracija T3, nisko normalna koncentracija T4, nisko normalna ili umjereno snižena koncentracija TSH, kao i promijenjeni odgovor TSH na tireoliberin - hormon koji oslobađa tireotropin (TRH, engl. *thyrotropin releasing hormone*) (9).

1.2.2. Etiologija

Uzroci netiroidne bolesti štitnjače uključuju niz akutnih i kroničnih stanja, uključujući upalu pluća, gladovanje, anoreksiju, sepsu, traumu, tumor, stres, zatajenje srca, hipotermiju, kronično zatajenje bubrega, cirozu, dijabetičku ketoacidozu i kirurške zahvate (79).

Izvan bolničkog okruženja pretpostavlja se da je usko povezana s nizom kroničnih bolesti, kao što su upalna bolest crijeva, sindrom kroničnog umora i autoimune bolesti, a može se javiti i kod velikog depresivnog poremećaja ili prilikom pretjeranog vježbanja (80).

1.2.3. Patofiziologija

Smatra se da bolest nastaje kao rezultat adaptacije organizma na stanje pothranjenosti i stresa, odnosno služi kao zaštita organizma putem ograničavanja katabolizma. Glavna uloga pripisuje se dejodinazama, a osnovni mehanizam kojim se nastoji objasniti pojava netiroidne bolesti štitnjače je konverzija T4 u 3,3',5' trijodtironin odnosno inaktivni reverzni oblik T3 (rT3) umjesto u aktivni T3. Promjene obaju hormona su uzrokovane smanjenom aktivnošću 5'-dejodinaze tip 1 što rezultira smanjenom pretvorbom T4 u T3. Izostanak porasta TSH kao odgovara na nisku razinu perifernih hormona tiroidne žlijezde ukazuje i na poremećaje na razini osi hipotalamus – hipofiza (9, 50, 81).

Netiroidna bolest štitnjače pripisuje se i slabijem vezanju hormona o TBG ili se povezuje s upalnim citokinima (npr. TNF–α, IL–1). Abnormalni nalazi hormona štitnjače u

težih bolesnika mogu se objasniti i učinkom niza lijekova, posebno jodnih kontrasta i amiodarona, koji dodatno ometaju perifernu pretvorbu T_4 u T_3, kao i onih koji poput dopamina ili kortikosteroida smanjuju hipofizno lučenje i serumske razine TSH s padom oslobađanja T_4 (82).

1.2.4. Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na standardnim laboratorijskim testovima gdje nalazimo nisku koncentraciju T3, nisko normalnu koncentraciju T4, nisko normalnu ili umjereno sniženu koncentraciju TSH, te povišenu razinu rT3 (9).

1.2.5. Liječenje

Bolest ne zahtjeva liječenje. Suzbijanjem osnovne bolesti u podlozi, dolazi do normalizacije hormona štitnjače. U slučaju AN, realimentacija, uspostava pravilne prehrane i normalizacija dnevnog kalorijskog unosa dovest će do porasta vrijednosti T3, a smanjenja rT3 (82).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je istražiti učestalost i obilježja netiroidne bolesti štitnjače u djece i adolescenata s restriktivnim tipom anoreksije nervoze.

Postavljene su sljedeće hipoteze istraživanja:

1. Restriktivni tip AN uzrokuje promjene u funkciji tiroidne žlijezde koje se očituju kao netiroidna bolest štitnjače.
2. Stupanj pothranjenosti, odnosno težina bolesti utječe na razvoj netiroidne bolesti štitnjače.
3. Promijene u statusu hormona štitnjače razvijaju se rano u početku bolesti i neovisne su o vremenskom trajanju i dinamici AN.
4. Netiroidna bolest štitnjače utječe na ukupno trajanje amenoreje.
5. Uslijed promjene u hormonskom statusu štitne žlijezde dolazi do promjene u lipidnom statusu.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Riječ je o multicentričnom presječnom retrospektivnom istraživanju.

3.2. Ispitanici

U ovo retrospektivno istraživanje bilo je uključeno 105 pacijentica u dobi od 11 do 20 godina, od kojih je 96 bilo hospitalizirano na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice" u Zagrebu i 19 na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split pod dijagnozom AN u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. Dijagnoza anoreksije nervoze postavljena je na temelju kriterija DSM-V.

Kriterij uključenja:

1. Sve pacijentice s dijagnozom restriktivnog tipa AN koje prije inicijalnog dolaska nisu imale povijest poremećaja u jedenju.

Kriteriji isključenja :

1. Pacijentice oboljele od drugih ili kombiniranih poremećaja u jedenju.
2. Pacijentice s povijesti poremećaja u jedenju i prethodnim hospitalizacijama zbog istih.
3. Pacijentice s postojanjem somatske bolesti u podlozi.
4. Pacijentice s nejasnom i upitnom dijagnozom.
5. Pacijentice s nepotpunim podacima.

3.3. Metode prikupljanja podataka

Podaci svih ispitanika prikupljeni su iz otpusnih listova službene bolničke medicinske dokumentacije Centra za poremećaje u jedenju djece i adolescenata KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu i Odjela za gastreoenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split.

3.4. Mjerenja i druga opažanja

Za svakog pacijenta uzeti su sljedeći podaci :

1. Ime i prezime pacijenta, te dob
2. Antropometrijskim mjerenjem su dobiveni podaci o TM koja se mjeri medicinskom

vagom s utezima (Seca, UK) i tjelesnoj visini koja se mjeri pomoću stadiometra bez obuće. Na temelju ovih podataka izračunat je ITM, a određen je i Z-score uz pomoć kalkulatora BMI-percentila za dob koji se automatski prilagođava razlikama u visini, dobi i spolu, što ga čini jednim od najboljih alata za procjenu težine djeteta koje raste.

3. Pratila se godina pojave bolesti i trajanje bolesti u mjesecima, kao i TM prije bolesti,a % gubitak kilograma od početka bolesti računa prema sljedećoj jednadžbi:

   % gubitka = [(TM prije anoreksije - TM) / TM prije anoreksije] × 100

4. Prikupljene su i informacije o postojanju menstruacije, te ukoliko se razvila amenoreja određeno je njezino trajanje na temelju podatka o zadnjoj menstruaciji.

5. Od laboratorijskih parametara u obzir su uzete vrijednosti hormona štitnjače (T3,T4 i TSH) koji su određeni metodom ECLIA. Uzorak za analizu je serum ili plazma (heparin ili EDTA). Referentni intervali za hormone štitne žlijezde prikazani su u Tablici 3.

6. Za dio pacijentica određen je i lipidni profil prema metodama propisanim od strane Međunarodne federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (engl. *The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, IFCC). Određene su vrijednosti ukupnog kolesterola, triglicerida, HDL- a i LDL-a. Referentni intervali za lipidni profil prikazani su u Tablici 4.

Tablica 3. Referentni intervali za promatrane hormone štitne žlijezde

Biokemijski parametri	Referntni intervali (mlU/L)
TSH	04 -4,0
T_3	1,3 - 2,6
T_4	58 - 161

TSH - tireotropin; T_3 - Trijdtironin; T_4 - tiroksin;

Tabllica 4. Referentni parametri za promatrane parametre lipida i lipoproteina

Biokemijski parametar	Dob	Spol	Referentni interval
Ukupni kolesterol (mmol/L)	Do 18 godina	Oba spola	< 4,7
	Odrasli		< 5,0
Trigliceridi (mmol/L)	Do kraja života	Oba spola	<1,7
HDL kolesterol (mmol/L)	Do kraja života	M	> 1,0
		Ž	> 1,2
LDL kolesterol (mmol/L)	Do kraja života	Oba spola	< 3,0

3.5. Statistička analiza

Statistička obrada podataka je napravljena pomoću programskog paketa SPSS (20, Statistical Package for the Social Sciences), uz odabranu razinu značajnosti p= 0,05 koja se najčešće odabire u statističkim istraživanjima. Grafička obrada podataka je pripremljena pomoću programa MS office Excel (2007 Microsoft, SAD) i SPSS-a. U analizi podataka su korišteni parametrijski i neparametrijski testovi. Pomoću metoda deskriptivne statistike došlo se do podataka o aritmetičkoj sredini varijabli, modu, medijanu, najmanjoj i najvećoj vrijednosti, varijanci i standardnoj devijaciji kao i o zaobljenosti i asimetričnosti. Za izračun korelacije između varijabli je korišten Spearmanov test korelacije jer se uočilo da varijable koje se želi testirati nemaju linearnu vezu i da nisu u potpunosti normalno distribuirane, te Pearsonov test korelacije. Za testiranje prosječne razlike aritmetičke sredine nezavisnih uzoraka koristio se T test.

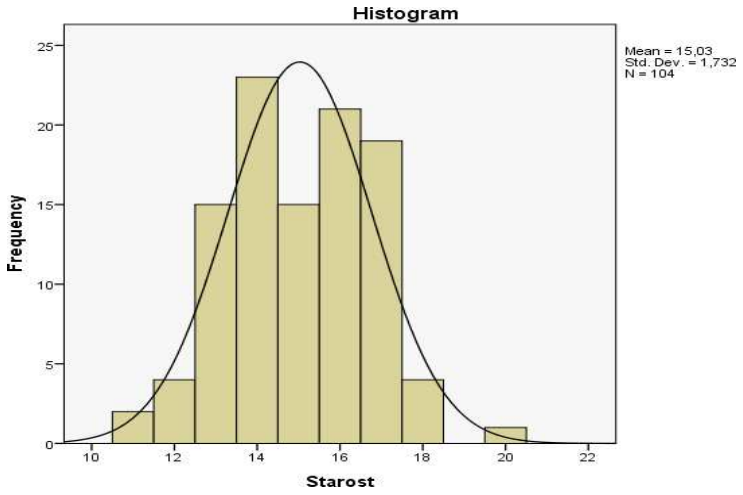
4. REZULTATI

U Centru za poremećaje u jedenju djece i adolescenata KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu i na Odjelu za gastreoenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split, u promatranom razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. godine, hospitalizirane su po prvi put pod dijagnozom AN restriktivni tip 104 djevojčice i adolescentice. Osnovne karakteristike ispitanica vezane uz pojavu bolesti prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5. Karakteristike ispitanica vezane uz pojavu AN

Karakteristike ispitanica	Broj ispitanica (N)	Aritmetička sredina	SD	Mod	Medijan	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
Starost (godine)	104	15,03	1,7	14	15	11	20
Trajanje bolesti (mjeseci)	104	11,9	10,4	6	8	0,7	54
Trajanje amenoreje (mjeseci)	104	5,8	6,1	0	5	0	36

Prosječna dob je bila 15,03 ± 1,7 godine. Medijan je 15, odnosno upućuje da polovica pacijentica ima dob 15 godina i manje, a preostala polovica 15 godina i više. Mod, odnosno najčešća dob oboljelih, je 14 godina. Najmlađa pacijentica je imala 11, a najstarija 20 godina (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela oboljelih prema dobi (N=104)

Antropometrijski parametri (Tablica 6) ukazuju na značajan stupanj pothranjenosti kod oboljelih od restriktivnog tipa AN. Indeks tjelesne mase iznosi 15,4 ± 1,8 kg/m^2. Pouzdaniji pokazatelj devijacije tjelesne težine, s obzirom da uzima u obzir i dob, spol i visinu, jest Z -score koji iznosi -2;75 ± 1,74, a najniža zabilježena vrijednost je -10,32. Tjelesna masa ispitanica se kreće 24 do 52 kilograma, prosječno 41,9 ± 5,9 kg. Tjelesna masa prije nastupa AN bila je prosječno 54,7 ± 9,1 kg, što upućuje na prosječan gubitak 22,3 ± 9,5 % tjelesne mase s najvećim gubitkom od 43,8%.

Tablica 6. Antropometrijski parametri ispitanica s dijagnozom AN (N=1014)

Antropometrijski parametri	Broj opažanja	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	Najmanja vrijednost	Najveća vrijednost
TM (kg)	104	41,9	5,9	24	52
TM prije AN/kg	104	54,7	9,1	26	78
% gubitka TM	104	22,3	9,5	3,7	43,8
BMI	104	15,4	1,8	10,5	18,9
Z-score	104	-2,75	1,74	-10,32	0

Disfunkcija štitne žlijezde u obliku netiroidne bolesti štitnjače uočena je u velikog broja pacijenata s AN. Obilježja netiroidne bolesti štitnjače su niska koncentracija T_3, nisko normalna koncentracija T_4, nisko normalna ili umjereno snižena koncentracija TSH.

U uzorak za razmatranje statusa hormona tiroidne žlijezde (Tablica 7) uključeno je 97 od 104 ispitanika, a 7 ih je isključeno zbog nepostojanja potpunih podataka o vrijednostima hormona štitnjače.

Tablica 7. Status hormona štitne žlijezde ispitanica s dijagnozom AN

Hormoni (mlU/L)	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum	Odstupanja n (%)
TSH	2,63	2,48	0,09	19,3	12 (12,37%)
T_3	0,94	0,36	0,5	2	76 (78,35%)
T_4	82,05	19,95	12,34	161,6	20 (20,61%)

U usporedbi s referentnim intervalima za hormone štitnjače (Tablica 3), primijećene su znatno niže vrijednosti hormona T3 u 76 od 97 (78,35%) ispitanica s restriktivnim tipom AN, prosječnih vrijednosti 0,94 ± 0,36 mIU/L. Za razliku od T3, razina TSH odstupa od granica referentnih vrijednosti u samo 12,37 % ispitanika, a niže vrijednosti T4 javljaju se kod 20 od 97 oboljelih od AN (20,61%). Navedeni podaci suspektni su na netiroidnu bolest štitnjače (NBŠ). Detaljnijim analizama hormonskog statusa 97 promatranih pacijentica, dijagnoza NBŠ potvrđena je kod 64 ispitanice, odnosno kod 66% od ukupnih potpunih podataka (Tablica 8), a preostalih 33 nemaju NBŠ (34%) (Slika 2).

Tablica 8. Opis uzorka – varijabla NBŠ

		Frekvencije	% u ukupnom uzorku	% potpunih frekvencija	Kumulativne frekvencije
Potpune frekvencije	0	33	31,7	34	34
	1	64	61,5	66	100
	Ukupno	97	93,3	100	
Nepotpune frekvencije	Ukupno	7	6,7		
	Sveukupno	104	100		
		0-nema NBŠ	1-ima NBŠ		

Razvoj NBŠ smatra se izravnom posljedicom gladovanja, odnosno smanjeno stvaranje T_3 pojavljuje se rano na početku bolesti kao adaptivni mehanizam na smanjenje metaboličke potrošnje. Tablica 9 prikazuje korelaciju između izmjerenih vrijednosti T_3 i Z-scorea kao mjere stupnja pothranjenosti, odnosno stupnja devijacije od primjerene tjelesne težine s obzirom na dob, spol i visinu, te % gubitka tjelesne mase koji ukazuje na težinu AN.

Tablica 9. Spearman-ov koeficijent korelacije vrijednosti T_3 i Z-scorea, odnosno % gubitka tjelesne mase.

Varijabla			Z-score	% gubitka TM
Spermanov rho	T3	Koeficijent korelacije	0,15	-0,370*
		Sig. (2-strani)	0,16	< 0,001
		N	93	92

Na temelju tablice se može uočiti da je Spearmanov koeficijent korelacije ranga između Z scorea i T3 rho= 0,15 što ukazuje na pozitivnu slabu korelaciju, odnosno rast hormona povezan je s porastom vrijednosti Z-scorea, što označava manji stupanj pothranjenosti, odnosno niže razine hormona povezane su s nižim vrijednostima Z-scorea (teža pothranjenost). Izračunata granična signifikantnost ovog koeficijent korelacija iznos p=0,16 što nije statistički značajno uz razinu signifikantnosti od p=0,05.

Varijabla koja statički značajno korelira sa T3 je % gubitka TM koji iznosi rho=-0,370 i koja upućuje na negativan odnos između % gubitka mase i razine hormona T3, što bi značilo da veći % gubitka tjelesne mase korelira s nižom razinom T3. U prilog navedenom govore i podaci iz Tablice 10.

Tablica 10. Usporedba prosječnih vrijednosti Z score-a pacijentica s NBŠ i pacijentica koje nemaju NBŠ.

NBŠ	Aritmetička sredina	Broj opažanja	Standardna devijacija
0 (nema)	-2,48	33	1,46
1 (ima)	-2,95	64	1,91

Usporedbom podataka o aritmetičkoj sredini stupnja pothranjenosti može se uočiti da ispitanice koje nemaju dijagnozu NBŠ imaju nešto manju prosječnu vrijednost Z-scorea (stupnja pothranjenosti) -2,48 ± 1,46 u odnosu na ispitanice s NBŠ-om kod kojih se vrijednosti Z-scorea kreću oko -2,95 ± 1,91.

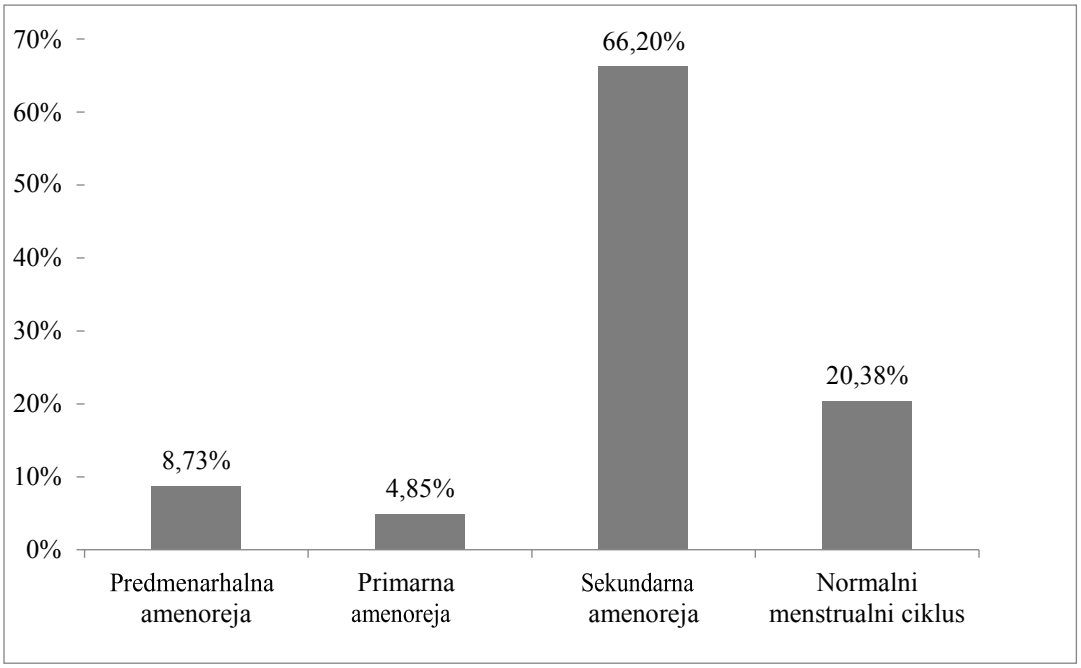
Kod razmatranja čimbenika koji moguće utječu na razvoj NBŠ u pacijentica s AN u obzir se uzelo i trajanje AN izraženo u mjesecima. Iz Tablice 5 vidi se kako je prosječno trajanje restriktivnog tipa AN 11,9 ± 10,4 mjeseci, uz najčešće trajanje oko 6 mjeseci prije hospitalizacije pod dijagnozom navedene bolesti. Najkraće trajanje bolesti je manje od mjesec dana (0,7 mj.), a najduže zabilježeno je 54 mjeseca. Korelacija između trajanja bolesti i pojave NBŠ prikazana je u Tablici 11, a u obzir je uzela 64 od 104 pacijentice na temelju kriterija dijagnosticirane NBŠ.

Tablica 11. Pearson-ov koeficijent korelacije trajanje AN i izmjerenih vrijednosti T3

Varijable		T3	Trajanje bolesti (mjeseci)
T3	Pearsonova korelacija	1	-0,075
	P- vrijednost		0,55
	N	64	64
Trajanje bolesti (mjeseci)	Pearsonova korelacija	-0,07	1
	P- vrijednost	0,55	
	N	64	64

Između razine hormona T3 i duljine trajanja bolesti izražene u mjesecima koeficijent korelacije iznosi rho= -0,075 što upućuje na neznatnu negativnu korelaciju. Koeficijent nije statistički značajan jer je empirijska signifikantnost p*= 0,55 (razina signifikantnosti je p <0,05).

Amenoreja je redovita pojava kod oboljelih od AN, stoga predstavlja karakterističan prikaz utjecaja gladovanja i posljedične pothranjenosti na hormonski disbalans. U ukupnom uzorku od 104 pacijentice najviše ih je imalo sekundarnu amenoreju (66,2 %), normalni menstrualni ciklus imalo je 20,38 %, predmenarhalnih je bilo 8,73 %, a primarnu amenoreju imalo je svega 4,85 % oboljelih od AN (Slika 2). Prosječno trajanje amenoreje bilo je 5,8 ± 6,1 mjeseci (Tablica 5).



Slika 2. Prikaz udjela pacijentica u ovisnosti o vrsti amenoreje koju imaju (N=104)

Utjecaj razvoja NBŠ na trajanje amenoreje prikazan je u Tablici 12. Kao parametar NBŠ uzeta je vrijednost hormona T3, a trajanje amenoreje je izraženo u mjesecima. Uzorak uključuje 55 ispitanica od inicijalnih 104. Kriterij uključenja bili su postavljena dijagnoza NBŠ i razvijena sekundarna amenoreja.

Tablica 12. Spearman-ov koeficijent korelacije vrijednosti T3 i trajanja amenoreje

Korelacija			trajanje amenoreje (mjeseci)	T3
Spearman's rho	trajanje amenoreje (mjeseci)	Koeficijent korelacije	1	-0,10
		P vrijednost		0,457
		N	55	55
	T3	Koeficijent korelacije	-0,10	1
		P vrijednost	0,457	
		N	55	56

Između razine hormona T3 i trajanja amenoreje u mjesecima kod 55 pacijentica koje imaju i dijagnozu NBŠ i menstruaciju koeficijent korelacije iznosi rho= -0,102 što ukazuje na slabu i negativnu povezanost između varijabli. Koeficijent ujedno nije ni statistički značajan jer je p=0,457, a utvrđena razina značajnosti p=0,05.

Oboljeli od AN često razvijaju i hiperkolesterolemiju. Lipidni profil pacijentica prikazan je u Tablici 13. U uzorak je uključeno 48 od ukupno 104 pacijentice, za koje su bili prikupljeni podaci o vrijednostima ukupnog kolesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a.

Tablica 13. Lipidni profil pacijentica s AN (N=48)

Varijable	N	Srednja vrijednost	SD	Najmanje vrijednost obilježja	Najveća vrijednost obilježja
trigliceridi	48	1	0,357	0	2
ukupni kolesterol	48	4,65	0,978	3	7
HDL	48	1,71	0,683	0	4
LDL	48	2,42	0,964	1	5

U usporedbi s referentnim vrijednostima (Tablica 4), primjećujemo da od ukupnog uzorka od 48 pacijentica njih 22 (44,9 %) ima povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, u 13 (26,53%) nalazimo odstupanja vrijednosti LDL-a, kod njih 5 (10,2%) su poremećene vrijednosti HDL-a, dok kod ni jedne nisu zabilježena odstupanja triglicerida.

Hormoni tiroidne žlijezde uključeni su u regulaciju metabolizma lipoproteina. Utjecaj poremećaja hormona štitnjače, koje nastupaju kod oboljelih od AN, na promjene lipidnog statusa prikazan je u Tablici 14.

Tablica 14. Pearsonov koeficijent korelacije između hormona štitnjače i lipidnog profila

		trigliceridi	ukupni kolesterol	HDL	LDL
TSH	Pearsonova korelacija	-0,11	0,202	-0,082	0,265
	P vrijednost	0,466	0,177	0,586	0,075
	N	46	46	46	46
T3	Pearsonova korelacija	0,197	0,042	0,034	-0,042
	P vrijednost	0,229	0,8	0,836	0,8
	N	39	39	39	39
T4	Pearsonova korelacija	0,233	-0,189	0,039	-0,235
	P vrijednost	0,119	0,209	0,797	0,116
	N	46	46	46	46

TSH pokazuje slabu pozitivnu korelaciju sa ukupnim kolesterolom (r =0,20) i LDL-om (r=0,265). T3 u većoj mjeri pokazuje jedino pozitivnu korelaciju s trigliceridima (r=0,197). Prema rezultatima T4 pokazuje najveći utjecaj na razinu lipida u tijelu i to pozitivna blaga korelacija postoji s razinom triglicerida (r=0,233), a blaga negativna povezanost postoji s razinama ukupnog kolesterola (r=-0,189) i LDL-a (r=-0,235).

Granična signifikantnost svakog koeficijenta korelacije je manja od p=0,05 što ukazuje da nijedan koeficijent korelacije nije statistički značajan.

5. RASPRAVA

Cilj istraživanja bio je istražiti učestalost i obilježja netiroidne bolesti štitnjače u djece i adolescenata s restriktivnim tipom AN. Dijagnoza AN postavljena je na temelju kriterija DSM-V. Ovo istraživanje utvrdilo je da su u periodu od 2013.- 2017. godine hospitalizirane ukupno 104 pacijentice, od kojih je 96 bilo hospitalizirano na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice" u Zagrebu i 19 na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split pod dijagnozom restriktivnog tipa AN .

Raspon starosne dobi u ispitivanom uzorku od 104 pacijentice bio je od 11 do 20 godina, s prosječnom dobi od 15,03 ± 1,7 godine. U 50 % slučajeva dijagnosticiran je kod pacijentica u dobi između 15 i 20 godina. Ipak najčešća dob ispitanica pri hospitalizaciji odnosno postavljanju dijagnoze AN bila je 14 godina. Herpertz-Dahlmann u svom istraživanju navodi kako 40 % novodijagnosticiranih AN nalazimo kod adolescentica u dobi od 15 do 19 godina, dok je vršak incidencije zabilježen između 14. i 18. godine. Također naglašava porast incidencije poremećaja prehrane kod djece u dobi između 5 i 12 godina (21).

Promatranjem antropometrijskih pokazatelja stanja uhranjenosti pacijentica s AN uočen je prosječni ITM od 15,4 ± 1,8 kg/m^2. Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije kriteriij za hospitalizaciju je ITM manji od 16 kg/m ^{2} , što je i bio slučaj kod svih 104 ispitanica uključenih u istraživanje . Pouzdaniji pokazatelj devijacije tjelesne težine, s obzirom da uzima u obzir i dob, spol i visinu, jest Z -score koji iznosi -2,75 ± 1,74, a najniža zabilježena vrijednost je -10,32. Tjelesna masa ispitanica se kreće od 24 do 52 kilograma, prosječno 41,9 ± 5,9 kg. Tjelesna masa prije nastupa AN bila je prosječno 54,7 ± 9,1 kg, što upućuje na prosječan gubitak 22,3 ± 9,5 % tjelesne mase s najvećim gubitkom od 43,8%.

Navedeni antropološki podaci upućuju na znatan stupanj pothranjenosti naših ispitanica. Gladovanje i posljedična pothranjenost rezultiraju brojnih poremećajima i komplikacijama, a jedna od njih je i disfunkcija štitne žlijezde, odnosno razvoj netiroidne bolesti štitnjače (NBŠ) koja je ujedno i predmet ovoga istraživanja. Obilježja NBŠ su: niska koncentracija T_3, nisko normalna koncentracija T_4, nisko normalna ili umjereno snižena koncentracija TSH, te promijenjen odgovor TSH na tireoliberin (TRH) (46-50). Prema navedenim kriterijima bolest je utvrđena kod 64 (66%) ispitanica u ukupnom uzorku od 97 promatranih sa adekvatnom potpunom dokumentacijom. Glavni mehanizam kojim nastaje bolest pripisuje se poremećaju u aktivnost dejodinaza koji smanjuju perifernu konverziju T4 u T3, a dovode do porasta rT3. Prema Kaštelanu i Koršiću navedene promjene hormona su rezultat adaptacije organizma na stanje pothranjenosti i stresa, odnosno razvoj NBŠ ima

kompenzatornu ulogu u AN, odnosno funkciju zaštite organizma (50).

U ovom istraživanju također je potvrđena teza o utjecaju pothranjenosti na razvoj NBŠ, odnosno pojavu niskih vrijednosti T3. Kao mjera stupnja pothranjenosti korišteni su Z- score i % gubitka TM. Značajna negativna korelacija utvrđena je između % gubitka TM i sniženih vrijednosti T3 (rho= -0,370, p <0,001), a to su također dokazali i Aschettino-Manevitz i suradnici u svom istraživanju. Oni su u obzir uzeli više antropometrijskih pokazatelja stanja uhranjenosti: TM, ITM, %IBW i % gubitka TM, te za svaki od parametara dokazali značajnu korelaciju s vrijednostima T3 (83). Istraživanje Estoura i sur. također je pokazalo pozitivnu korelaciju slobodnog T3 i T4 i ITM-a. Z-score, kao stupanj devijacije TM u odnosu na primjernu s obzirom na dob, spol i visinu, pokazao je samo blagu pozitivnu korelaciju s razinom T3. To bi se moglo objasniti malim uzorkom i uključivanjem isključivo pacijentica oboljelih od restriktivnog tipa AN koje imaju približno jednake vrijednosti Z-scorea. Međutim, usporedbom srednjih vrijednosti Z- scorea kod onih s postavljenom dijagnozom NBŠ i onih koje nemaju NBŠ, pokazano je da ipak nešto niže vrijednosti, odnosno teži stupanj pothranjenosti nalazimo kod pacijentica koje su razvile bolest.

Utjecaj trajanja AN na razvoj NBŠ nije dokazan u ovome istraživanju. Korelacija se pokušala odrediti na temelju vrijednosti T3 i trajanja bolesti u mjesecima, a rezultat je bila gotovo neznatna negativna korelacija. Obzirom da su u uzorak za istraživanje uzete samo prve hospitalizacije i novodijagnosticirani slučajevi restriktivnog tipa AN, a postojanje bolesti utvrđeno je u čak 66 % pacijentica, to nas upućuje na činjenicu ranog razvoja NBŠ, na samom početku AN, neovisno o trajanju. Ta činjenica čini T3 vrijednim laboratorijskim parametrom u metaboličkom probiru, odnosno obradi djece kod sumnje na poremećaj u jedenju, osobito ako se u obzir uzme da su svi do sada poznati testovi probira kao i dijagnostički kriteriji prilično subjektivni (85). Brambilla i sur. uočili su da promjena u koncentracijama hormona, koja nastaje uslijed gladovanja, je prvenstveno povezana sa smanjenom konzumacijom ugljikohidrata. Također se javlja i u neanoreksičnih pothranjenih osoba, čak i ako je riječ o gladovanju kroz svega nekoliko dana bez značajnog gubitka TM, a normalizacijom prehrane vraćaju se u normalu (86). Ovo istraživanje potvrđuje naše rezultate o nepostojanju povezanosti duljine trajanja bolesti i razvoja NBŠ.

Amenoreja kod oboljelih od AN nastaje zbog smanjenog lučenja GnRH koje ovisi o stresu, fizičkoj aktivnosti i TM, a rezultira sniženim vrijednostima LH i FSH. Smanjena energetska zaliha čovjeka dovodi do poremećaja aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza što predstavlja podlogu poremećaja spolnih i tiroidnih hormona kod AN. Redukcijom masnog

tkiva, dolazi do sniženja razine hormona leptina što posljedično ograničava aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza-jajnik smanjujući sekreciju gonadotropina ne poticanjem lučenja GnRH te reducira aktivnost štitne žlijezde (50, 87). Uzimajući u obzir zajedničko ishodište poremećaja, istraživali smo povezanost razvoja NBŠ i trajanja amenoreje. No, na uzorku od 55 pacijentica s potvrdnom dijagnozom NBŠ i sekundarnom amenorejom pokazana je tek blaga negativna korelacija razine T3 hormona i trajanja amenoreje u mjesecima, koja nije bila signifikantna obzirom na mali uzorak. Isti rezultat su u svom istraživanju dobili Wakeling i suradnici (88).

Tiroidni hormoni uključeni su u regulaciju metabolizma lipoproteina. Kao primjer mogu poslužiti osobe s hipotireozom kod kojih može doći do hiperkolesterolemije zbog smanjenog broja LDL receptora u jetri i jetrene lipaze što je pod regulacijom tiroidne žlijezde (42). Isto tako razine kolesterola su često povišene i treba ih pratiti. Usdan i suradnici su u svom istraživanju dokazali veliku učestalost hiperkolesterolemije u pacijenata s teškom AN te visoke razine LDL s normalnim vrijednostima slobodnih masnih kiselina (89). Analizom profila lipida pacijentica u ovom istraživanju pokazano je kako 44,9 % ima povišene vrijednosti ukupnog kolesterola, 26,53% ima povišene razine LDL-a dok kod ni jedne nisu zabilježena odstupanja triglicerida. Dobiveni rezultati adekvatni su gore navedenim.

Na temelju navedenog bilo je očekivano da su NBŠ i hiperkolesterolemija povezani, no rezultati studija su šaroliki, a katkada i kontradiktorni. U ovom istraživanju jedine značajnija je pozitivna korelacija između TSH i LDL-a, a T3 pokazuje blagu pozitivnu povezanost s trigliceridima što bi odgovaralo rezultatima drugih istraživanja (89). T4 poakzuje najveću povezanost s lipidnim statusom pacijentica pokazujući nešto značajniju pozitivnu korelaciju s trigliceridima i negativnu s razinom LDL-a. Istraživanje Žaje i suradnika sugeriralo je negativnu korelaciju lipidnog statusa s T3, dok istraživanje Ohwada nije uopće dokazalo postojanje korelacije (42, 90). Smorawinska i suradnici u svojoj studiji imali su u 80 % ispitanika pozitivnu poveznicu između poremećaja metabolizma lipida i slobodnoog T4 te su dokazali da je disfunkcija tiroidne žlijezde bitan etiološki čimbenik poremećaja metabolizma lipida kod oboljelih od AN (91).

6. ZAKLJUČAK

Na osnovi rezultata istraživanja dobivenih u ovom radu zaključujemo slijedeće :

1. Netiroidna bolest štitnjače, promatrana kao snižena vrijednost T3, utvrđena je kod 66 % novodijagnosticiranih pacijentica s restriktivnim tipom AN (64/97) promatranih u razdoblju od 2013. – 2017. godine.
2. Utvrđena je statistički značajna negativna korelacija stupnja pothranjenosti, odnosno težine bolesti, promatrane kao % gubitka tjelesne mase i razvoja netiroidne bolesti štitnjače, koristeći vrijednosti T3 (rho= -0,370, $p<0,001$). To znači da što je veći gubitak % TM, to će vrijednosti T3 biti niže.
3. Trajanje bolesti nije povezano s razvojem netiroidne bolesti štitnjače. Netiroidna bolest štitnjače dokazana je u 66 % novodijanosticiranih slučajeva restriktivnog tipa anoreksije, što ukazuje na njezin rani razvoj u oboljelih od AN. Rana pojava poremećaja vrijednosti T3 otvara mogućnost njegove uporabe kao jednog od parametara metaboličkog probira kod sumnje na AN.
4. Istraživanjem nije dokazan nikakav značajan utjecaj netiroidne bolesti štitnjače na ukupno trajanje amenoreje kod oboljelih od restriktivnog tipa AN.
5. Uslijed poremećaja hormona štitnjače jedino su TSH i T4 pokazali nešto značajniju povezanost s promjenama u lipidnom statusu. TSH pozitivno korelira s LDL, dok T4 pokazuje pozitivnu povezanost s razinom triglicerida i negativnu s LDL-om. Time je pokazan njihov utjecaj na postojanje hiperkolesterolemije uz normalnu razinu triglicerida, što je čest nalaz kod oboljelih od restriktivnog tipa AN.

7. LITERATURA

1. Žaja O. Poremećaji u jedenju u djece i adolescenata. U: Debljina i poremećaji u jedenju- Lice i naličje istog problema. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 1-15.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Joos AA, Cabrillac E, Hartmann A, Wirsching M, Zeeck A. Emotional perception in eating disorders. Int J Eat Disord. 2009;42(4):318-25.
4. Perišić M, Palčevski G. Organski uzroci anoreksije: Anoreksija kao simptom. Pediatr Croat. 2008;52 Suppl 1:102-5.
5. Wener C. Razvojna psihopatologija i psihijatrija od dojenačke dobi do adolescencije. 3 izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2003.
6. Lesar T, Žaja O. Anoreksija kao simptom. U: Debljina i poremećaji u jedenju- Lice i naličje istog problema. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 85-9.
7. Berkman ND, Bulik CM, Brownley KA, Lohr KN, Sedway JA, Rooks A, i sur. Management of eating disorders. Evid Rep Technol Assess. 2006; 135: 1–166.
8. Mardešić D, i sur Pedijatrija Zagreb: Školska knjiga; 2016 str. 59.
9. Marčinko D. Poremećaji hranjenja: od razumijevanja do liječenja. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
10. Halmi KA. Anorexia nervosa: an increasing problem in children and adolescents. Dialogues Clin Neurosci. 2009;11(1):100-3.
11. Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality Rates in Patients With Anorexia Nervosa and Other Eating Disorders: A Meta-analysis of 36 Studies. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(7):724–31.
12. Committee of Adolescence, American Academy of Pediatrics. Identifyng and treating eating disorders. Pediatrics. 2003;111:2004-11.
13. Rosen DS. Committee of Adolescence, American Academy of Pediatrics. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. Pediatrics. 2010;126:1240-53.
14. Vidović V. Feeding and Eating Disorders in Infancy, Childhood and Adolescence. Medicus. 2009; 18(2): 185-91.
15. Hotujac Lj, Jakovljević M. Poremećaji hranjenja. U: Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
16. Frančišković T, Moro LJ,i sur. Poremećaji hranjenja. U: Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
17. Halmai KA, Casper RC, Eckert ED, Goldberg SC, Davis JM. Unique features whith age of onset of anorexia nervosa. Psyciatr Res. 1979;1:209-15.

18. Hindler OG, Crisp AH, McGuigan S, Joughin N. Anorexia nervosa:changes over time in age of onset, presentation and duration of illness. Pyschol Med. 1994;24:719-29.
19. Gendall KA, Bulik CM. The Long Term Biological Consequences of Anorexia Nervosa. Curr Nutr Food Sci. 2005;1: 87-96.
20. Strober M, Freeman R, Morrell W. The long-term course of severe anorexia nervosa in adolescents: survival analysis of recovery, relapse, and outcome predictors over 10 – 15 years in a prospective study. Int J Eat Disord. 1997; 22(4): 339-60.
21. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: Update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2014; 24(1): 177-96.
22. Gonçalves Jde A, Moreira EA, Trindade EB, Fiates GM. Eating disorders in childhood and adolescence. Rev Paul Pediatr. 2013; 31(1): 96-103.
23. Vidović V. Anoreksija i bulimija. Zagreb: 4P; 1998.
24. Bulik CM. Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. J Psychiatry Neurosci. 2005;30(5):335-9.
25. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. Am J Psychiatry. 2000;157(3):393– 401.
26. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B. The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications. Mol Psychiatry. 2007;12(1):23–35.
27. Thornton LM, Trace SE, Brownley KA, Ålgars M, Mazzeo SE, Bergin JE, i sur. A Comparison of Personality, Life Events, Comorbidity, and Health in Monozygotic Twins Discordant for Anorexia Nervosa. Twin Res Hum Genet. 2017; 20(4):310-8.
28. Lazarević J, Batinić B, Vukosavljević Gvozden T. Faktori rizika za nastanak anoreksije nervoze. Psihološka istraživanja. 2013; 16(2):221-33.
29. Mårild K, Størdal K, Bulik CM, Rewers M, Ekbom A, Liu E, i sur. Celiac Disease and Anorexia Nervosa: A Nationwide Study. Pediatrics. 2017 May;139(5).
30. Ambrosi-Randić N. Razvoj poremećaja hranjenja, 1. izdanje. Zagreb: Naklada Slap; 2003.
31. Rikani AA, Choudhry Z, Choudhry AM, Ikram H, Asghar MW, Kajal D, i sur. A critique of the literature on etiology of eating disorders. Ann Neurosci. 2013; 20(4):157-61.
32. Kaye W. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. Physiol Behav. 2008; 94 (1):121-35.
33. Frank GK. Altered brain reward circuits in eating disorders: chicken or egg? Curr Psychiatry Rep. 2013;15(10):396.

34. Begić D. Psihopatologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
35. Błachno M, Bryńska A, Tomaszewicz-Libudzic C, Jagielska G, Srebnicki T, Wolańczyk T. The influence of obsessive compulsive symptoms on the course of anorexia nervosa. Psychiatr Pol. 2014; 48(3): 429–39.
36. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. Psychiatr Pol. 2017; 30;51(2):205-18.
37. Nunn K. In search of new wineskins: The phenomenology of Anorexia nervosa not covered in DSM or ICD. Clin Child Psychol and Psychiatry. 2001;6(4):489-503.
38. Munsch S. Study protocol: psychological and physiological consequences of exposure to mass media in young women - an experimental cross-sectional and longitudinal study and the role of moderators. BMC Psychol. 2014;2(1):37.
39. Jurčić Z, Juran A, Žaja-Franulović O. Klinička ocjena pothranjenosti u anoreksiji nervozi. Paediatr Croat. 2008;52 (1):31-101.
40. Sambol K, Cikač T. Anoreksija i bulimija nervoza – rano otkrivanje i liječenje u obiteljskoj medicini. Medicus. 2015; 24(2): 165-71.
41. Kaplan HI, Sadock BJ. Priručnik kliničke psihijatrije, 2. izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 1998.
42. Žaja O, Stipančić G, Jureša V. Debljina i poremećaji u jedenju – Lice i naličje istog problema. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
43. van Son GE, van Hoeken D,van Furth EF, Donker GA, Hoek HW. Course and outcome of eating disorders in a primary care-based cohort. Int. J. Eat. Disorder. 2010; 43: 130–8.
44. Katzman DK, Misra M. Bone health in adolescent females with anorexia nervosa: what is a clinician to do? Int J Eat Disord. 2013; 46(5):456-60.
45. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. Lancet. 2005; 266 (9479):74–85.
46. Žaja Franulović O. Klinička prezentacija anoreksije nervoze- razvojni aspekti. U: Anoreksija nervoza u djece i adolescenata. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str.7-18.
47. Matsumoto H, Takei N, Kawai M. Differences of symptoms and standardized weight index between patients with early-onset and late-onset anorexia nervosa. Acta Psychiatr Scand. 2001; 104:66-71.
48. Carney CP, Anderson AE. Eating disorders: guide to medical complication and evaluation. Psychiatr Clin North Amer. 1996; 19:657-79.
49. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa - medical complications. J Eat Disord. 2015;3:11.

50. Kaštelan D, Koršić M. Endokrinološki poremećaji u anoreksiji. Medix. 2004; 10(52):46-7.
51. Wang X, Luscombe GM, Boyd C, Kellow J, Abraham S. Functional gastrointestinal disorders in eating disorder patients: altered distribution and predictors using ROME III compared to ROME II criteria. World J Gastroenterol. 2014;20(43):16293-9.
52. Fairburn CG, Brownell KD. Eating Disorders and Obesity. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 2002.
53. Lelli L, Castellini G, Gabbani T, Godini L, Rotella F, Ricca V. Associations between Liver Enzymes, Psychopathological and Clinical Features in Eating Disorders. Eur Ea Disord Rev [Internet]. 2014. [citirano 10.07.2018.]. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139759
54. Bridet L, Martin JJ, Nuno JL. Acute liver damage and anorexia nervosa: a case report. Turk J Gastroenterol. 2014;25(2):205-8.
55. Obeid OA, Hachem DH, Ayoub JJ. Refeeding and metabolic syndromes: two sides of the same coin. Nutr Diabetes. 2014;4:e120.
56. Singhal V, Misra M, Klibanski A. Endocrinology of anorexia nervosa in young people: recent insights. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(1):64-70.
57. Pinhas L, Morris A, Crosby RD, Katzman DK. Incidence and age-specific presentation of restrictive eating disorders in children: a Canadian Paediatric Surveillance Program study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(10):895–9.
58. Hudson LD, Nicholls DE, Lynn RM, Viner RM. Medical instability and growth of children and adolescents with early onset eating disorders. Arch Dis Child. 2012;97(9):779–84.
59. Kohn MR, Madden S, Clarke SD. Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. Curr Opin Pediatr. 2011;23(4):390-4.
60. Balenović A, Žaja Franulović O, Jurčić Z. Poremećaj gustoće kostiju u djece s poremećajem hranjenja. Paediatr Croat. 2008; 52 (1): 126-9.
61. Misra M, Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. J Endocrinol. 2014;221(3):163-76.
62. Modan-Moses D, Levy-Shraga Y, Pinhas-Hamiel O, Kochavi B, Enoch-Levy A, Vered I, i sur. High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in adolescent inpatients diagnosed with eating disorders. Int J Eat Disord. 2015; 48(6):607-14.
63. Vande Zande VL, Mazza JJ, Yale SH. Hematologic and metabolic abnormalities in a patient with anorexia nervosa. WMJ. 2004;103(2):38-40.

64. Bomba M, Riva A, Morzenti S. Global and regional brain volumes normalization in weight-recovered adolescents with anorexia nervosa: preliminary findings of a longitudinal voxel-based morphometry study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:637-45.
65. Rigaud D, Tallonneau I, Vergès B. Hypercholesterolaemia in anorexia nervosa: frequency and changes during refeeding. Diabetes Metab. 2009;35(1):57-63.
66. Matzkin V, Slobodianik N, Pallaro A, Bello M, Geissler C. Risk factors for cardiovascular disease in patients with anorexia nervosa. Int J Psychiatr Nurs Res. 2007;13(1):1531-45.
67. Yahalom M, Spitz M, Sandler L, Heno N, Roguin N, Turgeman Y. The Significance of Bradycardia in Anorexia Nervosa. Int J Angiol. 2013;22(2):83-91.
68. Reungjui S, Roncal C, Sato W, Glushakova O, Croker B, Suga S,i sur. Hypokalemic nephropathy is associated with impaired angiogenesis. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(1):125-34.
69. Arimura Y, Tanaka H, Yoshida T, Shinozaki M, Yanagida T, Ando T, i sur. Anorexia nervosa: an important cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(4): 957-9.
70. Manzato E, Mozzullo M, Gualandi M, Zanetti T, Scanelli G. Anorexia nervosa:from purgative behaviour to nephropathy; a case report. Cases J. 2009; 2(1):46.
71. Stheneur C, Bergeron S, Lopeyraque A. Renal complications in anorexia nervosa. Eat Weight Disord. 2014; 19(4):455-60.
72. Mahnik-Miloš M. Bolničko liječenje anoreksije i bulimije. Medix. 2004; 10(52): 59-60.
73. Golden NH, Meyer W. Nutritional rehabilitation of anorexia nervosa. Goals and dangers. Int J Adolesc Med Health. 2004; 16:131-44.
74. Leclerc A, Turrini T, Sherwood K, Katzman DK. Evaluation of a Nutrition Rehabilitation Protocol in Hospitalized Adolescents With Restrictive Eating Disorders. J Adolesc Health. 2013; 53(5):585-9.
75. Golden NH, Schneider M, Wood C, AAP. Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents. Pediatrics. 2016;138(3).
76. Rienecke RD. Family-based treatment of eating disorders in adolescents: current insights. Adolesc Health Med Ther. 2017; 8:69-79.
77. Couturier J, Lock J. What is recovery in adolescent anorexia nervosa. Int J Eat Disorder. 2006; 39(7): 550–5.
78. Guyton AC, Hall JE. Metabolički hormoni štitnjače. U: Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 951–6.

79. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. Thyroid. 1997; 7(1):125-32.
80. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. J Endocrinol. 2010; 205(1):1-13.
81. Lawson EA, Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008; 4(7):407-14.
82. Krysiak R, Kędzia A, Kowalcze K, Okopień B. Euthyroid sick syndrome: an important clinical problem. Wiad Lek. 2017; 70(2):376-85.
83. Aschettino-Manevitz DL, Ornstein RM, Meyer Sterling W, Kohn N, Fisher M. Triiodothyronine (T3) and metabolic rate in adolescents with eating disorders: Is there a correlation? Eat Weight Disord. 2012; 17(4):e252-8.
84. Estour E, Germain N, Diconne E, Frere D, Cottet-Emard J, Carrot G, i sur. Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(5): 2203-10.
85. Davenport L. Blood Test May Distinguish Anorexia From 'Constitutional Thinness'. Medscape. 2018 Mar.
86. Brambilla F, Santonastaso P, Caregaro L, Favaro A. Disorders of eating behavior: Correlation Between hypothalamo-pituitary–thyroid function and psychopathological aspects. Psychoneuroendocrinology. 2006; 31: 131-6.
87. Gaetani S, Romano A, Provensi G, Ricca V, Lutz T, Passani MB. Eating disorders: from bench to bedside and back. J Neurochem. 2016; 139(5):691-9.
88. Wakeling A, de Souza VF, Gore MB, Sabur M, Kingstone D, Boss AM. Amenorrhoea, body weight and serum hormone concentrations, with particular reference to prolactin and thyroid hormones in anorexia nervosa. Psychol Med. 1979;9(2):265-72.
89. Usdan LS, Khaodhiar L, Apovian CM. The endocrinopathies od anorexia nervosa. Endocr Pract. 2018; 14(8): 1055-63.
90. Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2006;39(7):598-601.
91. Smorawińska A, Korman E, Rajewski A, Karlik A. Thyroid function and lipid metabolism in patients with anorexia nervosa. Psychiatr Pol. 2003; 37(1):39-46.

8. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Pokazati učestalost i obilježja netiroidne bolesti štitnjače u djece i adolescenata s restriktivnim tipom anoreksije nervoze.

MATERIJALI I METODE: U ovo retrospektivno istraživanje bilo je uključeno 105 pacijentica u dobi od 11 do 20 godina, od kojih je 96 bilo hospitalizirano na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice" u Zagrebu i 19 na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split pod dijagnozom AN u razdoblju od 1. siječnja 2013. do 31. prosinca 2017. Dijagnoza AN postavljena je na temelju kriterija DSM-V. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

REZULTATI: U istraživanje je uključeno 105 pacijentica s novodijagnosticiranim restriktivnim tipom anoreksije u trajanju od 11,9 ± 10,4 mjeseci. Prosječna dob oboljevanja je bila 15,03 ± 1,7 godina, a prosječni ITM je bio 15,4 ± 1,8 kg/m^2. Pouzdaniji pokazatelj devijacije tjelesne težine, s obzirom da uzima u obzir i dob, spol i visinu, jest Z -score koji iznosi -2;75 ± 1,74. Tjelesna masa ispitanica se kretala od 24 do 52 kilograma, prosječno 41,9 ± 5,9 kg. Tjelesna masa prije nastupa AN bila je prosječno 54,7 ± 9,1 kg, što upućuje na prosječan gubitak 22,3 ± 9,5 % tjelesne mase s najvećim gubitkom od 43,8%. Pri prvoj hospitalizaciji dijagnosticirana je u 66 % pacijentica netiroidna bolest štitnjače (NBŠ) karakterizirana sniženim vrijednostima T3, a normalnim ili niskonormalnim vrijednsotima T4 i TSH. Razvoj NBŠ, odnosno snižene vrijednosti T3 pokazale su statistički značajnu negativnu povezanost s % gubitka TM, odnosno sa stupnjem pothranjenosti (rho = -0,370). Trajanje AN nije pokazalo nikakav utjecaj na poremećaj hormona štitnjače, već je utvrđena njihova rana pojava na samom početku bolesti, što se može iskoristiti kao biomarker AN. Najveći broj ispitanica imao je sekundarnu amenoreju 66,2 %, prosječnog trajanja 5,8 ± 6,1 mjeseci. Utjecaj netiroidne bolesti na ukupno trajanje amenoreje nije dokazan. Promjena u funkciji štitne žlijezde povezana je promjenom u lipidnom statusu oboljelih i to na način da snižene vrijednosti T4 dovode do porasta LDL, a smanjuju razinu triglicerida, dok povišene vrijednosti TSH dovode također do povišenih vrijednosti LDL-a.

ZAKLJUČAK: Restriktivni tip AN prati u više od 50 % slučajeva razvoj NBŠ koji se javlja vrlo rano na početku bolesti kao odgovor na gladovanje,a karakterizirana je niskim T3. Rana pojava NBŠ čini T3 vrijednim laboratorijskim parametrom u metaboličkom probiru, odnosno obradi djece kod sumnje na poremećaj u jedenju, a obzirom da negativno korelira s % gubitka TM daje uvid u ozbiljnost i težinu bolesti.

9. SUMMARY

DIPLOMA THESIS TITLE: Endocrine Complications of Anorexia Nervosa in Children and Adolescents

OBJECTIVES: The objective of the study was to demonstrate the incidence and the characteristics of non-thyroidal illness of thyroid in children and adolescents in the restrictive type of anorexia nervosa (AN).

MATERIAL AND METHODS: : The retrospective research study included 105 girls aged 11 to 20, out of which 96 diagnosed with AN were hospitalized in the Department of Gastroenterology of the "Sestre Milosrdnice" University Hospital in Zagreb and 19 in the Department of Gastroenterology of the University Hospital in Split, in the period between the 1st January 2013 and 31st December 2017. AN diagnosis was established on the basis of the Diagnostic and Statistical Manual V (DSM-V) criteria. The data were obtained from the medical records of the girls.

RESULTS: The study included 105 girls with newly diagnosed restrictive type of AN with a duration of 11,9 ± 10,4 months. The average age of the girls was 15.03 ± 1.7 and the average BMI was 15,4 ± 1,8 kg/m^2. A more reliable indicator of the deviation of the body weight, related to the age, sex and height, is Z-score of -2.75 ± 1.74. The body mass of the girls was ranging from 24 to 52 kg which indicates an average reduction of 22.3 ± 9,5% of the body mass with the highest reduction of 43,8%. At the first hospitalization non thyroidal illness of the thyroid function (NIT), was characterized with the reduced levels of T3 and normal to low and the lower limits of normal levels of T4 and TSH. The development of NIT and the lowered levels of T3 indicated statistically significant negative relationship to the percent of the reduction of the body mass (BM) and the degree of undernutrition (rho = -0.370, p< 0,001). The duration of AN did not indicate any impact on the disorder of the thyroid hormones, whereas an early appearance was established at the beginning of the illness, which may be utilised as a biomarker of AN. Most of the girls, 66.2% of them, had the secondary amenorrhea, with an average duration of 5.8 ± 6.1 months. The impact of the non thyroidal illness on the total duration of amenorrhea was not proved. The changes of the thyroid function are associated with the changes of the lipid status of the girls in a way that the lowered levels of T4 lead to an increase in the levels of LDL, while lowering the levels of triglycerides, wheras the increased levels of TSH lead to an increase in the levels of LDL.

CONCLUSION: In more than 50% cases the restrictive type of AN is accompanied by the development of NIT, which appears in the early stages of the illness as a consequence of

starvation, characterized by low levels of T3. The early occurrence of NIT makes T3 a valuable laboratory parameter in the metabolic screening and the treatment of the children suspected with the eating disorders and, since it is negatively correlated to the percent of the BM reduction, renders an insight in the seriousness and the gravity of the illness.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Lea Toula

Datum i mjesto rođenja: 4.4.1994., London, Velika Britanija

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ruđera Boškovića 19, Split

E-mail: lea_toula@yahoo.com

OBRAZOVANJE

2000. – 2008. Osnovna škola „Split 3“, Split

2008. – 2012. IV. gimnazija „Marko Marulić“, Split

2012. – 2018. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno se služim engleskim, talijanskim i njemačkim jezikom.

OSTALE AKTIVNOSTI

2013. – 2016. Demonstratorica na Katedri za anatomiju

2013. – 2018. Demonstratorica na Katedri za medicinsku biologiju

2014. – 2017. Demonstratorica na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

2015. – 2017. Demonstratorica na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju