

## Νευρική ανορεξία και οστικός μεταβολισμός

Χ. Τάλλιου <sup>1</sup>, Δ. Παπαχρήστου <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Φοιτήτρια Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών, <sup>2</sup> Επίκουρος Καθηγητής Ανατομίας-Ιστολογίας-Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Πατρών.

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νευρική ανορεξία είναι μια ψυχογενής κυρίως κατάσταση, η οποία επηρεάζει την λειτουργία όλων των οργάνων και ιστών του ανθρώπινου οργανισμού (πχ. καρδιά, νεφροί, μύες, οστά κλπ.). Στην συγκεκριμένη εργασία αναλύεται ο τρόπος με τον οποίο η νευρική ανορεξία επηρεάζει την οστική ποιότητα και αρχιτεκτονική. Οι βασικότεροι παράγοντες που συνδέουν μηχανιστικά την νευρική ανορεξία με τις διαταραχές του οστικού μεταβολισμού, είναι κυρίως ορμονικής φύσεως και είναι οι εξής: α) Υποθάλαμο - Υποφύσιο - Γοναδικός Άξονας, β) GH - IGF-1 Άξονας, γ) Υποθάλαμο - Υποφύσιο - Επινεφριδιακός Άξονας και δ) Λεπτίνη. Τέλος, επιγραμματικά γίνεται λόγος και για ορισμένες θεραπευτικές στρατηγικές και την αποτελεσματικότητά τους. Συμπεραίνουμε λοιπόν πως η νευρική ανορεξία, ως νόσος, σχετίζεται με τις διαταραχές του οστικού μεταβολισμού και συγκεκριμένα προκαλώντας μείωση της οστικής πυκνότητας. Ωστόσο, είναι απαραίτητη η περαιτέρω διασαφήνιση των μοριακών μηχανισμών που συσχετίζουν την νευρική ανορεξία με την υγεία των οστών, καθώς κάτι τέτοιο θα βοηθήσει μελλοντικά στην εύρεση μιας όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερης και στοχευόμενης θεραπείας.

*Λέξεις ευρετηρίου:* νευρική ανορεξία, οστικός μεταβολισμός

### Παραπομπή

Χ. Τάλλιου, Δ. Παπαχρήστου. Νευρική ανορεξία και οστικός μεταβολισμός. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(3): 226-234.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κοινωνία των ημερών μας είναι μια κοινωνία που όλο και πιο πολύ επηρεάζεται από τα διάφορα πρότυπα που κυκλοφορούν και πολλές φορές δεν είναι σε θέση να κάνει ένα ξεκαθάρισμα των θετικών από τα αρνητικά πρότυπα. Το φαινόμενο αυτό είναι πιο συχνό στις νεαρές κυρίως ηλικίες, εκεί γύρω στην εφηβεία, καθώς αυτές είναι και οι πιο εύκολα επηρεάσιμες. Μια κατάσταση που σχετίζεται άμεσα με τα προβαλλόμενα πρότυπα, το συνεχώς αυξανόμενο άγχος και την πίεση που ασκείται στους σημερινούς έφηβους, είναι η νευρική ανορεξία. Ξεκίνησε ως η νόσος των μοντέλων, όταν τα καλλιγράμμα κορμιά των φωτομοντέλων

έγιναν της μόδας και άρχισαν να προβάλλονται ως πρότυπα από τα ΜΜΕ. Δυστυχώς η νευρική ανορεξία έχει πάρει μεγάλες διαστάσεις στην εποχή μας αφού όλο και περισσότεροι έφηβοι και νεαρά άτομα, περισσότερο κορίτσια και γυναίκες, την εκδηλώνουν.

### ΟΡΙΣΜΟΣ ΝΕΥΡΙΚΗΣ ΑΝΟΡΕΞΙΑΣ

Η Νευρική Ανορεξία είναι μια διατροφική διαταραχή στην οποία οι ασθενείς εκδηλώνουν έμμονη ιδέα με το βάρος τους και καταβάλλονται από την συνεχή επιθυμία απώλειας αυτού. Παρόλο που η νόσος σχετίζεται με διατροφικές διαταραχές, χαρακτηρίζεται ως μια ψυχογενής νόσος καθώς οι ασθενείς εκουσίως περιορίζουν την

πρόσληψη τροφής φοβούμενοι την αύξηση του βάρους τους. Έτσι λοιπόν ορίστηκε η νευρική ανορεξία ως ένα σύνδρομο αυτοεπιβαλλόμενης αιτίας, με αποτέλεσμα μεγάλη απώλεια βάρους για τον ασθενή.

### **Χαρακτηριστικά Νευρικής Ανορεξίας**

- Μεγάλη απώλεια βάρους [κάτω από το 85% του ύψους του ή η τιμή του BMI < 17,5 ενώ Φ.Τ (18,5-25) ]
- Αμηνόρροια (τουλάχιστον 3 ρύσεις)
- Καταθλιπτική διάθεση
- Αϋπνία, ευερεθιστότητα, μείωση σεξουαλικής επιθυμίας, ξηρότητα δέρματος
- Στρεβλή εικόνα σώματος με την αίσθηση ότι υπάρχει περιττό λίπος ακόμη και όταν το σώμα είναι αποστεωμένο.

### **Επιδημιολογικά στοιχεία Νευρικής Ανορεξίας**

Όσον αφορά στα επιδημιολογικά στοιχεία, φαίνεται πως η νευρική ανορεξία επηρεάζει και τα δύο φύλα έχοντας όμως μια ξεκάθαρη προτίμηση στο γυναικείο και ιδιαίτερα στις ηλικίες 15-19 χρονών όπου διανύουν την περίοδο της εφηβείας τους [1, 2]. Επίσης οι πιο σύγχρονες μελέτες γύρω από τα ποσοστά των ατόμων που εμφανίζουν νευρική ανορεξία κάνουν λόγο για μια σταδιακή αύξηση του αριθμού των ασθενών με την πάροδο των χρόνων.

### **Επιπτώσεις Νευρικής Ανορεξίας**

Η Ν.Α είναι μια νόσος η οποία επηρεάζει την λειτουργία σχεδόν όλων των οργάνων και ιστών του ανθρώπινου οργανισμού με τους εξής τρόπους :

- *Καρδιά:* προκαλώντας μείωση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού παλμού
- *Νεφροί:* προκαλώντας νεφρική ανεπάρκεια και σχηματισμό λίθων
- *Μύες:* προκαλώντας αποδυνάμωση των μυών
- *Εγκέφαλος:* προκαλώντας ένα αίσθημα φόβου για αύξηση του σωματικού βάρους, κατάθλιψη
- *Οστά:* προκαλώντας διαταραχές οστικού μεταβολισμού και πιο συγκεκριμένα οστεοπόρωση

### **Παθοφυσιολογία οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με νευρική ανορεξία**

Οι μοριακοί μηχανισμοί που συνδέουν την Ν.Α με διαταραχές του οστικού μεταβολισμού είναι πολλοί και διάφοροι, καθώς όπως έχει ήδη αναφερθεί η Ν.Α επηρεάζει περισσότερα του ενός συστήματα στον ανθρώπινο οργανισμό, έχοντας ως αποτέλεσμα την διαταραχή της γενικότερης ομοιόστασης.

### **Υποθάλαμο - Υποφύσιο - Γοναδικός Άξονας (H-P-G Axis)**

Οι γυναίκες με Ν.Α έχουν εξ'ορισμού διαταραγμένο τον H-P-G άξονα (υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός), γεγονός που οδηγεί στην αμηνόρροια που χαρακτηρίζει την νόσο. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με Ν.Α που έχουν διαταραχή του H-P-G άξονα, σημειώνονται χαμηλά επίπεδα στεροειδών ορμονών (οιστρογόνα και τεστοστερόνη). Οι γονάδες μέσω της έκκρισης των στεροειδών ορμονών, ασκούν ισχυρή δράση στην ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού. Τόσο τα οιστρογόνα, όσο και η

τεστοστερόνη, φυσιολογικά, αναστέλλουν τους οστεοκλάστες όταν χρειαστεί με αποτέλεσμα την διατήρηση εντός φυσιολογικού εύρους της τιμής της BMD [3, 4]. Στους πάσχοντες από N.A τα πράγματα αλλάζουν διότι τα επίπεδα των στεροειδών ορμονών πέφτουν και έτσι έχουμε μειωμένη ανασταλτική δράση στους οστεοκλάστες και άρα αύξηση πέραν του επιτρεπτού της οστικής απορρόφησης. Τελικό αποτέλεσμα της όλης διαδικασίας είναι η μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD).

### **GH-IGF-1 Άξονας**

Η αυξητική ορμόνη (GH) είναι απαραίτητη για την σκελετική ανάπτυξη και την διατήρηση της φυσιολογικής οστικής πυκνότητας, δρώντας τόσο με άμεσο τρόπο, όσο και με έμμεσο τρόπο, κυρίως με την παραγωγή του IGF-1 (Ινσουλινομιμητικός αυξητικός παράγοντας) [5, 6]. Ο IGF-1 αυξάνει την παραγωγή οστού δρώντας στους ώριμους οστεοβλάστες, ενώ παράλληλα προάγει και την οστεοκλαστογένεση [6]. Έτσι ο IGF-1 διατηρεί την ισορροπία σε υψηλά επίπεδα, μεταξύ οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης. Στους πάσχοντες από N.A έχουμε χαμηλά επίπεδα IGF-1, που σχετίζονται με μειωμένους δείκτες οστικής παραγωγής [7]. Ωστόσο μελέτες έδειξαν πως ενώ τα μειωμένα επίπεδα BMI, λιπώδους ιστού και άλιπου μάζας στους ασθενείς με N.A έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων της GH (διότι είναι μια ορμόνη που προκαλεί πρωτεϊνοσύνθεση και λιποδιάλυση), αυτό δεν συνεπάγεται με επακόλουθη αύξηση των επιπέδων του IGF-1 όπως θα ήταν αναμενόμενο [5]. Φαίνεται πως ο υποσιτισμός αναστέλλει την παραγωγή του IGF-1 από το ήπαρ, παρόλη την διέγερση που του ασκεί η GH. Έτσι λοιπόν το τελικό αποτέλεσμα είναι η

μείωση των επιπέδων του IGF-1, με ταυτόχρονη αύξηση της GH.

### **Υποθάλαμο - Υποφύσιο - Επινεφριδικός Άξονας (H-P-A Axis)**

Ο άξονας αυτός φυσιολογικά καταλήγει στην παραγωγή κορτικοστεροειδών από τα επινεφρίδια. Στα νεαρά κορίτσια που πάσχουν από N.A, τα επίπεδα της ελεύθερης κορτιζόλης ούρων και ορού 24 ωρών ανευρίσκονται αυξημένα [5]. Η υπερκορτιζο-λαιμία που έχουν οι ασθενείς αυτοί, έχει σαν αποτέλεσμα μια πληθώρα δράσεων που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό, όπως [8] :

- Αναστολή λειτουργίας οστεοβλαστών (μέσω απόπτωσης)
- Διέγερση λειτουργίας οστεοκλαστών (παράταση χρόνου ζωής ώριμων οστεοκλαστών)
- Ανασταλτική δράση σε GH και IGF-1
- Βλάβη στον μεταβολισμό της Βιταμίνης D
- Κακή διαχείριση ασβεστίου από τους νεφρούς

Έτσι το αθροιστικό αποτέλεσμα όλων των παραπάνω είναι η μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD).

### **Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)**

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) αποτελεί μια εκτίμηση της σύστασης του σώματος που συσχετίζει το βάρος και το ύψος ενός ατόμου με την άλιπο μάζα του σώματος αυτού<sup>(21)</sup>. Ως εκ τούτου ο BMI μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν ένα διαγνωστικό μέσο για παθήσεις όπως η παχυσαρκία, αλλά και ο υποσιτισμός. Μπορούμε να τον υπολογίσουμε με βάση την παρακάτω εξίσωση:

$$BMI = \frac{\text{Βάρος Σώματος (kg)}}{\text{Υψος (m)}^2} \times 100$$

Οι φυσιολογικές τιμές για τον BMI κυμαίνονται μεταξύ 18,5 – 25, για τιμές κάτω του 18,5 το άτομο θεωρείται λιποβαρής, ενώ για τιμές άνω του 25, υπέρβαρος. Στους πάσχοντες από N.A. οι τιμές του BMI είναι εξαιρετικά χαμηλές (κάτω από 17,5) και στα δύο φύλλα καθώς επηρεάζονται άμεσα από το βάρος του σώματος το οποίο μειώνεται κάτω από το 85% του ύψους [9]. Όσον αφορά τώρα τις χαμηλές τιμές οστικής πυκνότητας και BMI, έχει τεκμηριωθεί η συσχέτιση μεταξύ τους και συγκεκριμένα έχει βρεθεί πως σε ένα σημαντικό ποσοστό που αγγίζει το 40%, οι νεαρές γυναίκες με N.A. και BMI<17,5 έχουν μειωμένη οστική πυκνότητα σε σχέση με γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας και φυσιολογικό BMI [10]. Όπως αναφέρθηκε αρχικά ο BMI έχει άμεση συσχέτιση και με την άλιπο μάζα (μύες). Η άλιπος μάζα (μύες) επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό μέσω της έλξης που ασκούν οι μύες στα οστά, αυξάνοντας έτσι τα μηχανικά φορτία και διεγείροντας τελικά την εναπόθεση οστού από τους οστεοβλάστες [8].

### *Λιπώδης Ιστός*

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ειδικό τύπο συνδετικού ιστού στον οποίο επικρατούν τα λιπώδη κύτταρα (λιποκύτταρα). Η κύρια λειτουργία του είναι η αποθήκευση ενέργειας με τη μορφή λίπους. Δευτερεύοντες ρόλοι είναι η μηχανική προστασία των οστών και των εσωτερικών οργάνων και η θερμομόνωση του σώματος. Σχετικά πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι ο λιπώδης ιστός έχει και σημαντική ενδοκρινή, παρακρινή και αυτοκρινή δραστηριότητα καθώς έχει την ικανότητα να παράγει ορμόνες (λεπτίνη, ρεζιστίνη κ.α., παράγοντες φλεγμονής όπως ο TNF-α και ιντερλευκίνες). Στην τελευταία του αυτή ιδιότητα έχουν εστιάσει πολλές μελέτες σχετικά με τον οστικό μεταβολισμό και τις

γενικότερες μεταβολές της οστικής πυκνότητας σε ασθενείς με N.A.

Οι πάσχοντες από N.A. χαρακτηρίζονται από μείωση της ποσότητας του λιπώδους ιστού στον οργανισμό, λόγω του παρατεταμένου υποσιτισμού. Το γεγονός αυτό επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό κυρίως μέσω της ενδοκρινικής λειτουργίας του ιστού, όπου κύριο ρόλο παίζει ο μεταβολισμός των ενδογενών ανδρογόνων (πχ. τεστοστερόνη) προς οιστρογόνα και η παραγωγή λεπτίνης.

Ο λιπώδης ιστός διαθέτει ένζυμα για την παραγωγή και μεταβολισμό και των στεροειδών του φύλου. Η αρωματάση και η 17βHSD ((17β υδροξυ- αφυδρογονάση) εκφράζονται σε αφθονία στα κύτταρα του στρώματος και τα προ-λιποκύτταρα και αποτελούν δύο από τα βασικότερα ένζυμα στην παραγωγή και μεταβολισμό των στεροειδών του φύλου. Η αρωματάση μετατρέπει την ανδροστενδιόνη σε οιστρονίνη και την τεστοστερόνη σε οιστραδιόλη. Η 17βHSD μετατρέπει ασθενή ανδρογόνα ή οιστρογόνα στα πιο δραστικά παράγωγά τους: την ανδροστενδιόνη σε τεστοστερόνη και την οιστρονίνη σε οιστραδιόλη. Παρά το γεγονός ότι ο λιπώδης ιστός παρουσιάζει μικρή δραστηριότητα αρωματάσης, η μεγάλη μάζα του στο σώμα μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή σημαντικών ποσών οιστρογόνων. Αυτή είναι μια πολύ σημαντική ιδιότητα του λιπώδους ιστού, ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις οποίες αποτελεί την μοναδική οδό παραγωγής οιστρογόνων. Συμπερασματικά λοιπόν θα λέγαμε πως τα χαμηλά επίπεδα λιπώδους ιστού στους ασθενείς με N.A. και ιδιαίτερα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, έχουν σαν αποτέλεσμα μειωμένη παραγωγή στεροειδών ορμονών και αντίστοιχα της οστικής πυκνότητας όπως έχει ήδη αναφερθεί στην παράγραφο α [11]. Επίσης σημαντικό είναι σε

αυτό το σημείο να αναφερθεί πως η ρύθμιση των επιπέδων των στεροειδών ορμονών γίνεται και έμμεσα από τον λιπώδη ιστό μέσω της λεπτίνης, η οποία διεγείρει την παραγωγή GnRH και ως εκ τούτου έχουμε αύξηση των επιπέδων FSH και LH. Η αύξηση αυτή έχει σαν αποτέλεσμα την διέγερση των ωθηκών και την παραγωγή οιστρογόνων [8].

Η λεπτίνη είναι η πιο σημαντική ορμόνη, σε ότι αφορά τον οστικό μεταβολισμό αλλά και γενικότερα, που παράγει ο λιπώδης ιστός. Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που ρυθμίζει την ενεργειακή πρόσληψη, συμπεριλαμβανομένης της όρεξης, της πείνας, του μεταβολισμού και της συμπεριφοράς. Καθώς η κύρια θέση παραγωγής της λεπτίνης είναι ο λιπώδης ιστός, τα επίπεδα της κυμαίνονται ανάλογα με τα διαθέσιμα επίπεδα λίπους στον οργανισμό [12]. Οι δράσεις της ορμόνης στα διάφορα συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού είναι πολλές και διαφορετικές, εμείς όμως θα εστιάσουμε την προσοχή μας κυρίως σε ότι έχει να κάνει με την λεπτίνη και τα οστά, καθώς έχει βρεθεί ότι οι δράσεις αυτές στο φλοιώδες και το δοκιδωτό οστό είναι ποικίλες, γι αυτό και έχουν προκαλέσει το επιστημονικό ενδιαφέρον πολλών ερευνητών.

Η λεπτίνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό, μέσω της κυκλοφορίας του αίματος καταφέρνει και φτάνει σε διάφορους ιστούς στόχους. Έτσι η λεπτίνη κατανέμεται κεντρικά (δηλαδή στο ΚΝΣ), αλλά και περιφερικά σε όλο τον οργανισμό. Η δράση της κυκλοφορούσας λεπτίνης περιφερικά είναι άμεση, καθώς προσδένεται με τους ob-Rb υποδοχείς της στα BMCS (Stem κύτταρα μυελού των οστών), ενεργοποιώντας με αυτόν τον τρόπο το σηματοδοτικό μονοπάτι των MAP-κινασών στα BMCS και ενισχύοντας έτσι την έκφραση των οστεογόνων γονιδίων έναντι των λιπογόνων γονιδίων, με σκοπό την

αντίστοιχη παραγωγή οστεοβλαστών έναντι λιποκυττάρων [12, 13].

Επίσης, η λεπτίνη αναστέλλει την έκκριση του RANK ligand από τους οστεοβλάστες, ενώ ταυτόχρονα διεγείρει την παραγωγή της οστεοπροτεγερίνης (OPG) καταστέλλοντας έτσι τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών από τα μονοκύτταρα του μυελού των οστών [12].

Όσον αφορά τώρα στην κεντρική δράση της λεπτίνης, η ορμόνη αυτή δρα μέσω των ινών του συμπαθητικού συστήματος ως ένας β-αδρενεργικός αγωνιστής. Αφού διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό φτάνει στον υποθάλαμο και εκεί προσδένεται σε ειδικούς υποδοχείς λεπτίνης. Μετά την πρόσδεση της ορμόνης ενεργοποιούνται οι β2-αδρενεργικοί υποδοχείς των οστεοβλαστών με αποτέλεσμα την αναστολή της οστεοβλαστικής λειτουργίας και ως εκ τούτου την ελάττωση της οστικής παραγωγής. Επιπλέον έχει επίδραση και στους οστεοκλάστες προάγοντας την ενεργοποίησή τους [12, 13].

Οι ασθενείς με Ν.Α χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα λεπτίνης, διότι έχουν χαμηλό BMI και λιπώδη ιστό [14]. Συμφώνα με μελέτες τελευταίων χρόνων σε πειραματικά ζωικά μοντέλα (ποντίκια), βρέθηκε πως τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης σχετιζόνταν με αύξηση της οστικής πυκνότητας στο φλοιώδες και ταυτόχρονη μείωση στο δοκιδωτό οστό [15, 16]. Το φαινόμενο αυτό εξηγείται από τους 2 διαφορετικούς τρόπους δράσεις της λεπτίνης, τον κεντρικό και τον περιφερικό, καθώς όπως φαίνεται ο κεντρικός τρόπος δράσης ευθύνεται για την μείωση του δοκιδωτού οστού, ενώ ο περιφερικός σχετίζεται περισσότερο με το φλοιώδες οστό [13]. Παρόλα αυτά, δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως ακόμη το πώς δρουν τα χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στους πάσχοντες από Ν.Α, καθώς άλλες μελέτες σημειώνουν ακριβώς

αντίθετα αποτελέσματα από αυτά στα πειραματόζωα [17]. Το μόνο σίγουρο είναι πως η Ν.Α επηρεάζει τα επίπεδα λεπτίνης στον οργανισμό και αυτά με την σειρά τους διαταράσσουν την οστική πυκνότητα.

## ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΙΚΗ ΑΝΟΡΕΞΙΑ

Ο σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η παρουσίαση των μοριακών μηχανισμών που συσχετίζουν την Ν.Α με διαταραχές του οστικού μεταβολισμού.

### *Οστική πυκνότητα εφήβου και ενήλικου με νευρική ανορεξία*

Με βάση τα διάφορα ερευνητικά ευρήματα, ένας φυσιολογικός έφηβος χαρακτηρίζεται από υψηλό δείκτη οστικής παραγωγής, καθώς και οστικής απορρόφησης, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της εφηβείας του [18]. Κάτι τέτοιο συνεπάγεται υψηλό ρυθμό οστικής ανακατασκευής (bone turnover) και επομένως αυξανόμενη οστική πυκνότητα για το οστό (BMD). Αντίθετα, ένας έφηβος πάσχων από νευρική ανορεξία, χαρακτηρίζεται τόσο από χαμηλό δείκτη οστικής παραγωγής όσο και οστικής απορρόφησης με αποτέλεσμα διαταραχή του bone turnover και συγκεκριμένα μείωση αυτού οδηγώντας σε μείωση της οστικής πυκνότητας του οστού [19-21]. Ελαττωμένη οστική πυκνότητα παρατηρείται επίσης και στους ενήλικες πάσχοντες από Ν.Α, ωστόσο σε αυτή την περίπτωση τα πράγματα διαδραματίζονται διαφορετικά. Καταγράφεται μείωση των δεικτών οστικής παραγωγής και αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης, με τελικό αθροιστικό αποτέλεσμα την μείωση του συνολικού BMD [8]. Πιο συγκεκριμένα, μετρήσεις σε ένα δείγμα 130 νεαρών γυναικών πασχόντων από Ν.Α (ηλικία 24,4 χρονών  $\pm$

0,5) το 92% των ασθενών είχαν οστική πυκνότητα τουλάχιστον 1 SD κάτω του φυσιολογικού και 38% τουλάχιστον 2,5 SDs κάτω του φυσιολογικού [22]. Ακόμη και στο άρρεν φύλλο σημειώθηκε πτώση της οστικής πυκνότητας, ιδιαίτερα στην σπονδυλική στήλη (Z score < -1), σε ένα ποσοστό περί τα 75-78,3% [23].

### *Μικροαρχιτεκτονική των οστών στην Ν.Α και συσχέτιση με BMD*

Η οστική πυκνότητα βρέθηκε χαμηλή τόσο στα πάσχοντα από Ν.Α έφηβα κορίτσια, όσο και αγόρια, συγκριτικά πάντα με τους υγιείς εφήβους. Συγκεκριμένα τα νούμερα έδειξαν χαμηλές τιμές Z-scores (Z < -1, Z < -2) σε διάφορα σημεία του σκελετού των εφήβων κοριτσιών, με ιδιαίτερη έμφαση στην σπονδυλική στήλη και το ισχίο [8, 17]. Το Z-score είναι μια παράμετρος για την μέτρηση της οστικής πυκνότητας, η οποία δείχνει την οστική πυκνότητα ενός ατόμου συγκρινόμενη με την οστική πυκνότητα που έχει ο μέσος άνθρωπος με την ίδια ηλικία και σωματότυπο. Ο λόγος που υπάρχει μια τέτοια κατανομή των αλλοιώσεων σχετίζεται με την μικροαρχιτεκτονική του ίδιου του οστού και με το πώς οι διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί της Ν.Α δρουν σε αυτό. Συγκεκριμένα, οι διάφορες μελέτες έδειξαν πως στα κορίτσια η Ν.Α επηρεάζει περισσότερο το δοκιδωτό οστό από ότι το φλοιώδες (μείωση αριθμού δοκίδων και αύξηση της απόστασης μεταξύ τους) και γι αυτό έχουμε πιο έντονο πρόβλημα στην σπονδυλική στήλη, διότι εδώ το δοκιδωτό οστό είναι σε μεγαλύτερες ποσότητες [17]. Επιπλέον, στο σημείο αυτό έχουμε και ένα βιολογικά πολύ ενεργό περιβάλλον με πλούσια αγγείωση, πληθώρα μεταβολιτών, καθώς και ορμονών με κυριότερο ρόλο να έχουν εδώ οι ορμόνες του φύλου (οιστρογόνα και τεστοστερόνη). Οι ορμόνες λοιπόν του

φύλου, βρισκόμενες σε χαμηλότερα του φυσιολογικού επίπεδα αδυνατούν να αναστείλουν αποτελεσματικά την οστεοκλαστική δραστηριότητα, με αποτέλεσμα να υπάρχει διαταραχή του ισοζυγίου οστικής παραγωγής και οστικής απορρόφησης και ουσιαστικά να καταγράφονται χαμηλές τιμές BMD στην σπονδυλική στήλη. Εκτός από τα χαμηλά επίπεδα των ορμονών του φύλου, η πλούσια αγγείωση στο σημείο αυτό αυξάνει και τα επίπεδα των ανασταλτικών της οστεοβλαστικής λειτουργίας μοριών και έτσι πάλι έχουμε μείωση του BMD.

Αντιθέτως στα αγόρια, το φλοιώδες οστόν είναι αυτό που επηρεάζεται περισσότερο. Επειδή η κατανομή αυτού είναι σχεδόν ίδια σε όλο το ερειστικό σύστημα, παρατηρήθηκε πως οι διαταραχές στην οστική πυκνότητα είναι αντίστοιχα ίδιες σε όλα τα σημεία του σκελετού [5, 8]. Όπως αναφέρθηκε επιγραμματικά παραπάνω, ένας ακόμη λόγος στην διαφορετική επιρροή φλοιώδους και δοκιδωτού στα δύο φύλα, είναι και η μεγαλύτερη δράση που έχουν τα οιστρογόνα και γενικότερα οι στεροειδείς ορμόνες (το βιολογικά πολύ ενεργό περιβάλλον) του γυναικείου φύλου σε σχέση με το ανδρικό στο μεταβολισμό των οστών.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Παρά την πρόοδο στην αντιμετώπιση των νοσημάτων που σχετίζονται με αυξημένη ευθραυστότητα των οστών, για την οστική νόσο που συνοδεύει την Ν.Α οι θεραπευτικές

επιλογές που έχουν δοκιμαστεί δεν έχουν δώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Σημαντικότερος παράγοντας φαίνεται να είναι η αποκατάσταση του φυσιολογικού σωματικού βάρους, ενώ έχει δοκιμαστεί η χορήγηση ορμονικών σκευασμάτων, διφωσφονικών, καθώς και ανασυνδυσασμένου IGF-1. Τα ορμονικά σκευάσματα φαίνεται πως γενικά δεν είχαν τα επιθυμητά αποτελέσματα, ωστόσο κάποιες μελέτες σε ομάδα ασθενών με βαριά νόσο σημείωσαν αύξηση του BMD στην σπονδυλική στήλη. Τα διφωσφονικά, παρόλο που καταστέλλουν την οστεοκλαστική δραστηριότητα, φαίνεται πως στους πάσχοντες από Ν.Α. ελαττώνουν δραματικά τον BMD και γι αυτό κρίθηκαν ακατάλληλα γι αυτή την ομάδα ασθενών. Τέλος, η χορήγηση ανασυνδυσασμένου IGF-1 φαίνεται πως είχε θετικά αποτελέσματα αυξάνοντας τον BMD, στην σπονδυλική στήλη, αλλά και την άλιπο μάζα σώματος (χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους). Ωστόσο, η προσφορά του ανασυνδυσασμένου IGF-1 στην βελτίωση την οστικής πυκνότητας αλλά και της νόσου γενικότερα, βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό στάδιο [8].

Συνοψίζοντας λοιπόν θα λέγαμε πως το πεδίο της θεραπείας της Ν.Α είναι ακόμη υπό έρευνα και φαίνεται πως η διασαφήνιση όσο το δυνατόν καλύτερα των μοριακών μηχανισμών και γενικότερα όλων των παραγόντων που συσχετίζουν την Ν.Α. με την οστική νόσο, θα βοηθήσει στην κατανόηση του τρόπου αντιμετώπισής της, για μια αποτελεσματικότερη και πιο εξατομικευμένη θεραπεία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Centre for Chronic Disease Prevention and Control, Health Canada using data from Hospital Morbidity file, Canadian Institute for Health Information.
2. National Association of Anorexia Nervosa and Associated Disorders ten year study.

3. Riggs B. The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest.* 2000; 106:1203-4.
4. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex Steroids and the Construction and Conservation of the Adult Skeleton. *Endocr Rev.* 2002; 23(3):279-302.
5. Elka Jacobson-Dickman & Madhusmita Misra. Skeletal abnormalities in anorexia nervosa. *IBMS BoneKEy* (2010) 7, 63-83 (2010).
6. Daniel D Bikle & Yongmei Wang. Insulin-like growth factor-I and bone. *IBMS BoneKEy* (2011) 8, 328-341 (2011).
7. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, Ott M, Herzog DB, Johnson ML, Klibanski A. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5615-23.
8. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest.* 2011 Apr;34(4):324-32.
9. Mackey, Carole S. *Body Mass Inde. Nutrition and Well-Being A to Z* . 2004.
10. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res.* 1999 Sep;14(9):1622-7.
11. Βαρβάρα Βλασοπούλου. Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΩΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΗΣ ΑΔΕΝΑΣ. *Βιοϊστολόγιο* 2009, 21 Οκτωβρίου.
12. Mark W Hamrick. Leptin and bone: A consensus emerging?. *BoneKEy-Osteovision* (2007) 4, 99-107 (2007).
13. Masanobu Kawai, Maureen J. Devlin & Clifford J. Rosen. Fat targets for skeletal health. *Nature Reviews Rheumatology* 5, 365-372 (July 2009).
14. Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, et al. Secretory dynamics of leptin in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 289(3):E373-81.
15. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(6):994-1001.
16. Hamrick MW, Pennington C, Newton D, Xie D, Isales C. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine. *Bone.* 2004; 34(3):376-83.
17. Lawson EA, Miller KK, Bredella MA, Phan C, Misra M, Meenaghan E, Rosenblum L, Donoho D, Gupta R, Klibanski A. Hormone predictors of abnormal bone microarchitecture in women with anorexia nervosa. *Bone.* 2010 Feb;46(2):458-63.
18. Mora S, Pitukcheewanont P, Kaufman F, Nelson J, Gilsanz V. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(10):1664-71.



19. Misra M, Miller KK, Cord J, Prabhakaran R, Herzog DB, Goldstein M, et al. Relationships between serum adipokines, insulin levels, and bone density in girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6):2046–52.
20. Misra M, Katzman DK, Cord J, Manning SJ, Mendes N, Herzog DB, et al. Bone metabolism in adolescent boys with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(8):3029–36.
21. Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, et al. Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9):4177–85.
22. Hall CH, Hewitt G, Stevens SL. Assessment and management of bone health in adolescents with anorexia nervosa. Part two: bone health in adolescents with anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2008 Aug;21(4):221-4.
23. Anastasia D. Dede, George P. Lyritis, Symeon Tournis. Bone disease in anorexia nervosa.

---

## REVIEW

### *Anorexia nervosa and bone metabolism*

Ch. Talliou <sup>1</sup>, D. Papachristou <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Student and <sup>2</sup> Assistant Professor of Anatomy-Histology-Embryology, University of Patras, Greece

#### ABSTRACT

Anorexia nervosa is a primarily psychogenic condition, which affects the operation of all organs and tissues of the human organism (such as heart, kidneys, muscles, bones etc). In this article is analyzed the way in which anorexia nervosa affects the quality and architecture of the bones. The basic factors that link mechanically anorexia nervosa with disorders of bone metabolism are principally hormonal in their nature and are the following: a) Hypothalamic - Pituitary - Gonadal Axis, b) GH - IGF-1 Axis, c) Hypothalamic - Pituitary - Adrenal Axis, and d) Leptin. Finally, is epigrammatically referred a number of therapeutic strategies and their effectiveness. We therefore conclude that anorexia nervosa, as a disease, is associated with bone metabolism disorders and specifically causes a decrease in bone density. However, is essential a further clarification of the molecular mechanisms that correlate anorexia nervosa with bone health, as this will offer a great help in finding one as efficiently and targeted, as possible, therapy in the future..

**Keywords:** Anorexia nervosa; bone density; adolescents; bone turnover; adipose tissue; steroid hormones; growth hormone; leptin; bone microarchitecture

#### Citation

Ch. Talliou, D. Papachristou. *Anorexia nervosa and bone metabolism. Scientific Chronicles* 2014;19(3): 226-234.