

# Netiroidna bolest štitnjače u djece i adolescenata s restriktivnim tipom anoreksije nervoze

---

Pocrnjić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:466900>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-23**

REPOZITORIJ

PTF OS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

**Ivana Pocrnjić**

**NETIROIDNA BOLEST ŠTITNJAČE U DJECE I ADOLESCENATA S  
RESTRIKTIVNIM TIPOM ANOREKSije NERVOZE**

DIPLOMSKI RAD

Osijek, listopad, 2017.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane  
Katedra za prehranu  
Franje Kuhača 20, 31 000 Osijek, Hrvatska

**Diplomski sveučilišni studij Znanost o hrani i nutricionizam****Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti**Znanstveno polje:** Nutricionizam**Nastavni predmet:** Dijetoterapija**Tema rada** je prihvaćena na III. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj 2016./2017. godini održanoj 3. srpnja 2017.**Mentor:** doc. dr. sc. *Ines Banjari***Komentor:** doc. dr. sc. *Orjena Žaja*, prim. dr. med.**NETIROIDNA BOLEST ŠTITNJAČE U DJECE I ADOLESCENATA S RESTRIKTIVNIM TIPOM ANOREKSije NERVOZE***Ivana Pocrnjić, 342-DI*

**Sažetak:** Anoreksija nervoza (AN) je poremećaj u jedenju s najvećom smrtnošću od svih psihijatrijskih poremećaja. Karakterizira je teški gubitak tjelesne mase zbog namjernog izgladnjivanja bez organskog uzroka. Najčešće se javlja u adolescenciji, a upravo je u ovoj populacijskoj skupini AN najčešća kronična bolest. Cilj istraživanja bio je utvrditi učestalost netiroidne bolesti štitnjače u populaciji pacijenata s AN Centra za poremećaje u jedenju djece i adolescenata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Zagreb. Opažajna retrospektivna studija obuhvatila je 183 djevojčice i adolescentice, prosječne dobi  $14,8 \pm 2,5$  godina s dijagnozom AN u trajanju od prosječno  $12,8 \pm 13,9$  mjeseci i prosječnim gubitkom na masi  $21,7 \pm 9,9$  %. Netiroidna bolest štitnjače je utvrđena kod 62,6 % pacijentica, od čega je 73,5 % restriktivni tip AN. Spolni hormoni su značajno povezani s funkcijom tiroidne žlijezde (FSH  $r=0,407$ ; LH  $r=0,468$ ; estradiol  $r=0,282$ ). Pacijentice kod kojih je zabilježen veći postotni gubitak tjelesne mase su imale manje vrijednosti  $T_3$  ( $r = -0,352$ ) i  $T_4$  ( $r = -0,230$ ). Promjena u funkciji tiroidne žlijezde je značajno povezana s kardiovaskularnim zdravljem ( $T_4$  i trigliceridi  $r=0,279$ ). Rezultati ističu važnost hitnog tjelesnog oporavka s obzirom na brojne utvrđene metaboličke poremećaje i njihove potencijalne negativne doživotne posljedice u oboljelih od AN.

**Ključne riječi:** Anoreksija nervoza, poremećaji u jedenju, djeca i adolescenti, restriktivni tip, netiroidna bolest**Rad sadrži:** 57 stranica  
5 slika  
10 tablica  
0 priloga  
75 literaturnih referenci**Jezik izvornika:** hrvatski**Sastav Povjerenstva za obranu:**

- |   |               |
|---|---------------|
| 1. prof. dr. sc. <i>Tomislav Klapeć</i>             | predsjednik   |
| 2. doc. dr. sc. <i>Ines Banjari</i>                 | član-mentor   |
| 3. doc. dr. sc. <i>Orjena Žaja</i> , prim. dr. med. | član-komentor |
| 4. izv. prof. dr. sc. <i>Ivica Strelec</i>          | zamjena člana |

**Datum obrane:** 6. listopada 2017.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek  
Faculty of Food Technology Osijek  
Department of Food and Nutrition Research  
Subdepartment of Nutrition  
Franje Kuhača 20, HR-31 000 Osijek, Croatia

### Graduate program Food Science and Nutrition

**Scientific area:** Biotechnical sciences

**Scientific field:** Nutrition

**Course title:** Diet therapy

**Thesis subject** was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology Osijek at its session no. III held on July 3<sup>rd</sup> 2017.

**Mentor:** *Ines Banjari*, PhD, assistant prof.

**Technical assistance:** *Orjena Žaja*, MD, PhD, assistant prof.

### NON-THYROID ILLNESS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RESTRICTIVE TYPE OF ANOREXIA NERVOSA

*Ivana Pocrnjić*, 342-DI

**Summary:** Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder with the highest mortality of all psychiatric disorders. It is characterized by severe weight loss due to self-inflicted starvation in the absence of somatic cause. It is the third most common chronic disease in adolescents, who are at the highest risk of AN. The aim was to determine prevalence of non-thyroid disease among AN patients from at the Centre for eating disorders in children and adolescents in University Clinical Hospital Center „Sestre Milosrdnice“ Zagreb. Observational retrospective study included 183 girls, average age  $14.8 \pm 2.5$  years, diagnosed with AN  $12.8 \pm 13.9$  months and average weight loss of  $21.7 \pm 9.9$  %. Non-thyroid disease was found in 62.6 % of AN patients, out of which 73,5 % in restrictive type AN. Sex hormones significantly correlated with thyroid function (FSH  $r=0.407$ ; LH  $r=0.468$ ; oestradiol  $r=0.282$ ). Patients with a higher percentage of body weight loss had lower values of  $T_3$  ( $r = - 0.352$ ) and  $T_4$  ( $r = - 0.230$ ). Elevated thyroid function correlated with cardiovascular health ( $T_4$  and triglycerides  $r=0.279$ ). The results emphasize the need for urgent physical recovery because of the numerous underlying metabolic disorders and their potentially detrimental lifelong consequences in AN patients.

**Key words:** Anorexia nervosa, eating disorders, children and adolescents, restrictive type, non-thyroid illness

**Thesis contains:** 57 pages  
5 figures  
10 tables  
0 supplements  
73 references

**Original in:** Croatian

### Defense committee:

- |  |               |
|--|---------------|
| 1. <i>Tomislav Klavec</i> , PhD, prof.           | chair person  |
| 2. <i>Ines Banjari</i> , PhD, assistant prof.    | supervisor    |
| 3. <i>Orjena Žaja</i> , MD, PhD, assistant prof. | co-supervisor |
| 4. <i>Ivica Strelec</i> , PhD, associate prof.   | stand-in      |

**Defense date:** October 6<sup>th</sup>, 2017.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

*Povodom izrade svog diplomskog rada toplo hvala mentorici doc. dr. sc. Ines Banjari na odabiru teme i pomoći kod realizacije iste.*

*Hvala i svim profesorima koji su mi prenijeli znanje kroz petogodišnji studij koji je ovim finaliziran.*

*Hvala dragim kolegicama na ugodnim trenucima koje smo skupa provele.*

*Posebno hvala mojoj obitelji na svakoj vrsti potpore.*

## Sadržaj

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. POREMEĆAJI U JEDENJU U DJECE I ADOLESCENATA.....</b>	<b>4</b>
<b>2.2. EPIDEMIOLOGIJA I OPTEREĆENJE ZDRAVSTVENOG SUSTAVA POREMEĆAJIMA U JEDENJU U DJECE I ADOLESCENATA .....</b>	<b>6</b>
<b>2.3. KARAKTERISTIKE ANOREKSIIJE NERVOZE .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4. ETIOLOGIJA ANOREKSIIJE NERVOZE .....</b>	<b>11</b>
2.4.1. Psihološki čimbenici.....	12
2.4.2. Biološki čimbenici .....	13
2.4.3. Socijalno-kulturološki čimbenici .....	14
<b>2.5. KLINIČKA SLIKA KOD ANOREKSIIJE NERVOZE .....</b>	<b>15</b>
<b>2.6. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI .....</b>	<b>20</b>
<b>2.7. LIJEČENJE ANOREKSIIJE NERVOZE .....</b>	<b>23</b>
<b>2.8. POREMEĆAJ RADA TIROIDNE ŽLIJEZDE U ANOREKSIIJI NERVOZI.....</b>	<b>27</b>
<b>3. EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>29</b>
<b>3.1. ZADATAK.....</b>	<b>30</b>
<b>3.2. ISPITANICE I METODE.....</b>	<b>31</b>
3.2.1. Ispitanice.....	31
3.2.2. Metode .....	31
3.2.3. Statistička obrada podataka .....	33
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>35</b>
4.1.1. Opće karakteristike ispitanica i karakteristike vezane uz hospitalizaciju i liječenje .....	36
4.1.2. Promjene u funkciji tiroidne žlijezde u svezi s hormonalnim i lipidnim profilom ispitanica .....	41
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>47</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>51</b>

## Popis oznaka, kratica i simbola

AMC	Prosječna vrijednost mišića nadlaktice (eng. <i>Arm muscle circumference</i> )
AN	Anoreksija nervoza
BN	Bulimija nervoza
E2	Estradiol
ED	Poremećaji u jedenju (eng. <i>Eating disorders</i> )
EDNOS	Nespecifični poremećaji u jedenju (eng. <i>Eating disorder not otherwise specified</i> )
EP	Enteralna prehrana
FSH	Folikulostimulirajući hormon
GnRH	Hormon koji oslobađa gonadotropine (eng. <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> )
HDL	Lipoprotein visoke gustoće (eng. <i>High-density lipoprotein</i> )
IBW	Idealna tjelesna masa (eng. <i>Ideal body weight</i> )
ITM	Indeks tjelesne mase
LDL	Lipoprotein niske gustoće (eng. <i>Low-density lipoprotein</i> )
LH	Luteinizirajući hormon
MAC	Prosječni opseg srednjeg dijela nadlaktice (eng. <i>Upper mid-arm circumference</i> )
PP	Parenteralna prehrana
RS	Realimentacijski sindrom (eng. <i>Refeeding syndrome</i> )
T <sub>3</sub>	Trijodtironin
T <sub>4</sub>	Tiroksin
TM	Tjelesna masa
TPP	Totalna parenteralna prehrana
TRH	Hormon koji oslobađa tireotropin (eng. <i>Thyrotropin releasing hormone</i> ).
TSF	Kožni nabor tricepsa (eng. <i>Triceps skinfold thickness</i> )
TSH	Tireotropin (eng. <i>Thyroid stimulating hormone</i> )

## **1. UVOD**



Smatra se da su poremećaji u jedenju važan uzrok tjelesnog i psihosocijalnog morbiditeta kod djevojaka u adolescenciji i mladih žena. S druge strane, muškarci puno rjeđe obolijevaju od poremećaja u jedenju. Glavni predstavnici ove skupine poremećaja su anoreksija nervoza (AN), bulimija nervoza (BN) te kompulzivno prejedanje. Imaju velik broj istih obilježja i uzroka koji su u osnovi multifaktorijalni, a najizraženija poveznica im je nezadovoljstvo vlastitim tijelom i svakodnevna zaokupljenost hranom. Danas se vjeruje u sve izraženiju genetsku ulogu u njihovom nastajanju (Fairburn i Harrison, 2003; Herpertz-Dahlmann, 2014). Treća su najčešća kronična bolest kod adolescenata nakon pretilosti i astme, a najčešće se manifestiraju u dobi između 14 i 19 godina. Nedavna epidemiološka istraživanja su pokazala veću učestalost kod mladih nego što se prije mislilo, s povećanjem nespecifičnih poremećaja u jedenju. Iako oko 10 % opće populacije pati od neke vrste poremećaja u jedenju, vrlo mali postotak njih potraži stručnu pomoć (Herpertz-Dahlmann, 2014). Pored prepoznavanja poremećaja u jedenju i liječenju medicinskih posljedica, liječnici primarne zaštite imaju važnu ulogu u upućivanju pacijenata na psihijatrijsko liječenje te ohrabrivanju da pristanu na isto, no veliki problem predstavlja domišljato prikrivanje poremećaja od strane oboljelih (Haller, 1992). Poremećaji u jedenju imaju visoku stopu komorbiditeta kao i niz somatskih promjena kao što su bradikardija, niski krvni tlak, endokrine promjene, abdominalne tegobe, hipotermija itd. Novija istraživanja su pokazala da do 60 % adolescentnih bolesnika s AN ima neku vrstu poremećaja raspoloženja. AN je teški poremećaj s velikim morbiditetom i najvećom smrtnošću među psihičkim poremećajima i liječenje oboljelih zahtijeva strogo individualni pristup (Haller, 1992). Jedna od endokrinoloških promjena kod oboljelih od AN je promjena u statusu hormona tiroidne žlijezde, te je cilj diplomskog rada bio ispitati netiroidnu bolest kod djevojčica i adolescentica s restriktivnim tipom AN. Istraživanje je provedeno u suradnji s Centrom za poremećaje u jedenju djece i adolescenata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

## **2. TEORIJSKI DIO**

## 2.1. POREMEĆAJI U JEDENJU U DJECE I ADOLESCENATA

Poremećaji u jedenju (ED, eng. *eating disorders*) se uglavnom javljaju u mlađoj životnoj dobi i adolescenciji. Karakterizira ih poremećen odnos prema hrani, negativna slika o vlastitom tijelu te narušeno samopoštovanje, koje za posljedicu ima poremećen unos hrane sa znatnim oštećenjem fizičkog zdravlja i psihosocijalnog funkcioniranja (Žaja i sur., 2016; Sambol i Cikaš, 2015).

AN, BN i kompulzivno prejedanje su glavni predstavnici ove skupine poremećaja. Uz njih, postoje i nespecifični poremećaji u jedenju (EDNOS, eng. *eating disorder not otherwise specified*) koji se ne mogu izravno povezati s nekim od ova tri osnovna tipa, no i dalje predstavljaju ozbiljan problem. AN je psihički poremećaj obilježen odbijanjem da se zadrži normalna tjelesna masa (TM). BN se očituje uzimanjem prekomjernih količina hrane bez mogućnosti kontrole i kompenzacijskim ponašanjem (povraćanje, zlouporaba laksativa, prekomjerna tjelesna aktivnost). Kompulzivno prejedanje može se definirati kao unos neuobičajeno velike količine hrane u kratkom vremenskom razdoblju, najmanje dva puta tjedno, šest uzastopnih mjeseci uz osjećaj gubitka kontrole (Žaja i sur., 2016; Gonçalves i sur., 2013).

U Hrvatskoj prema procjenama, od ED boluje oko 35 000 – 45 000 osoba, a većinu čine adolescentice. Jedinствен uzrok ED ne postoji. Nastaju kao posljedica razvojnih i obiteljsko-socijalnih poremećaja, a mogu biti posljedica i bioloških čimbenika. Također, neki od mogućih čimbenika koji utječu na nastanak bolesti su: kulturološki i obiteljski pritisak, emocionalni poremećaji i poremećaji ličnosti, no prisutnost bolesti se uglavnom pripisuje obiteljskom okruženju te izloženosti medijima kao i provođenju dijeta koje se općenito smatraju kao jedan od najvažnijih čimbenika rizika. Najugroženija životna dob za razvoj ED je od 10 do 30 godina. Najviše se vežu uz ženski spol (9:1 u korist žena), no sve se češće javljaju i kod muškaraca osobito u mlađoj životnoj dobi (Meštrović, 2014; Sambol i Cikaš, 2015; Žaja i sur., 2016; Gonçalves i sur., 2013).

Osobe s ED je teško uočiti. S obzirom na iskrivljeni doživljaj izgleda vlastitog tijela oboljeli s AN uporno skrivaju postojanje problema te odbijaju zatražiti pomoć, što ovu bolest čini osobitom i otežava pravodobno prepoznavanje te s time i sam proces liječenja. Većina oboljelih od AN nije ekstremno mršava kako to mediji često prikazuju. Karakterističan sklop

misli i ponašanja vezan za AN razvije se mnogo prije nego dođe do pretjerane mršavosti. Ni ostali poremećaji se ne mogu prepoznati samo po tjelesnom izgledu. Osobe koje imaju BN najčešće su neupadne po TM ili im je TM blago povišena, a osobe koje imaju sklonost kompulzivnom prejedanju mogu, ali i ne moraju imati prekomjernu masu (Meštrović, 2014; Žaja i sur., 2016; Marčinko, 2013).

Glavna karakteristika ovih poremećaja je to što sekundarne smetnje nastaju ponajprije zbog promjena u jedenju, a ne zbog bilo koje druge tjelesne ili psihičke bolesti. Zbog fizioloških karakteristika rasta i razvoja djece i adolescenata, nedostatna i neprimjerena prehrana u najranijim fazama razvoja može rezultirati ne samo poremećenim rastom, osteopenijom, osteoporozom, nego i nezadovoljavajućim kognitivnim dosezima te imunološkim i metaboličkim promjenama koje tijekom kasnijeg života čine rizik za razvoj kroničnih nezaraznih bolesti te mogu dovesti do fatalnog ishoda ako su kasno prepoznate. Iako se ED različito manifestiraju, navedeno upućuje da im je svima zajedničko da zahtijevaju stručnu pomoć i liječenje. Svega 30 % osoba koje imaju poremećaj potraži stručnu pomoć (Sambol i Cikaš, 2015; Kolaček i sur., 2017; Žaja i sur., 2016).

## 2.2. EPIDEMIOLOGIJA I OPTEREĆENJE ZDRAVSTVENOG SUSTAVA POREMEĆAJIMA U JEDENJU U DJECE I ADOLESCENATA

Prevalencija ED je pozitivno povezana s provođenjem dijete. U djevojaka dobi od 14 do 15 godina koje provode strogu dijetu vjerojatnost nastanka ED je 18 puta veća, a vjerojatnost kod onih koje provode umjerenu dijetu je 5 puta veća u odnosu na djevojke koje ne provode dijetu. Svaka deseta djevojčica pokazuje neka odstupanja u prehranbenim navikama, od provođenja dijete, straha od debljanja te konačno pretjeranog razmišljanja o hrani (Knez i sur., 2008).

Prema istraživanju Vidović (1996) 45,5 % adolescentica u Hrvatskoj, u dobi od 13 – 15 godina je pokušalo dijetni režim. U Hrvatskoj, 50,4 % srednjoškolki provodi dijetu, a njih 49,6 % vjeruje da je njihova idealna masa niža od sadašnje za prosječno 3 do 4 kilograma. Svi poremećaji u prehrani kod adolescenata i mladih odraslih osoba čine oko 4 % udjela prema svjetskim statistikama (Pokrajac-Bulian i sur., 2005).

Prevalencija AN u svjetskim razmjerima se kreće između 0,5 – 1 % kod adolescentica, dok je prevalencija BN među mladim odraslim ženama 1 – 3 % (Žaja i sur., 2016).

Uz epidemiologiju ED se vežu specifični problemi jer oboljeli nastoje umanjiti ili prikriti svoje zdravstveno stanje te izbjeći stručnu pomoć, no i pored toga može se reći da su ED treća najčešća kronična bolest u adolescenata sa smrtnošću koja je 12 puta veća od svih drugih uzroka u dobi od 15 – 24 godine. U oko 95 % slučajeva AN se javlja u adolescenciji između 12 i 18 godina (Žaja i sur., 2016; Sambol i Cikaš, 2015).

Iako je prevalencija AN u dječjoj dobi puno manja nego među adolescentima, djetinjstvo ne isključuje pojavu bolesti te AN u posljednjih nekoliko desetljeća bilježi porast broja slučajeva djevojčica i dječaka prije puberteta. Od 1999. do 2006. broj hospitalizacije u SAD-u zbog ED je naglo porastao (119 %) za djecu mlađu od 12 godina, a dugoročno praćenje djece u koje je AN dijagnosticirana prije 11-te godine sugerira da je pojava bolesti u mlađoj dobi povezana s lošijom prognozom izlječenja (Žaja i sur., 2016).

AN se ponajviše javlja u industrijaliziranim, razvijenim zemljama gdje hrane ima u izobilju, a nove sociološke norme nameću održavanje vitkog izgleda. Češće se dijagnosticira kod pripadnika srednje ili više socio-ekonomske klase, iako nije rijetkost i kod nižih socijalnih klasa; globalizacija daje svoj danak. Nadalje, javlja se u svim etničkim i dobnim skupinama, a više od 90 % njih su bjelkinje. U muškoj populaciji su najviše zahvaćeni homoseksualci (Dodig-Ćurković i sur., 2013; Marčinko, 2013).

Smatra se da se parcijalni poremećaji ili EDNOS javljaju u adolescenata češće od AN i BN zajedno (Herpertz-Dahlmann, 2014), no primjenom najnovijih dijagnostičkih kriterija za dijagnozu AN brojke se mijenjaju.

BN, za razliku od AN se javlja u nešto starijih adolescenata. Najrizičnija grupa za razvoj BN su djevojke u dobi od 20 do 24 godine te je javljanje na liječenje prisutno u manjoj mjeri u odnosu na AN. Prosječno trajanje BN prije započetog liječenja je oko 5 godina, a 5 do 10 godina kasnije, između trećine i pola od tih bolesnika ima i dalje ED koji je klinički značajan, većinom u atipičnoj formi (Gonçalves i sur., 2013).

U studiji s adolescentima, procijenjena prevalencija patološkog prejedanja je 1,6 %, a prvi simptomi se u prosjeku javljaju s 12,6 godina (Gonçalves i sur., 2013).

Ne može se precizno govoriti o broju hospitaliziranih bolesnika s ED-om u Hrvatskoj. Iz statističkih analiza Zavoda za javno zdravstvo Republike Hrvatske (ZZJZ RH) je podatak da je tijekom 2006. godine u Hrvatskoj hospitalizirano 84 bolesnika s ED-om (83 žene i 1 muškarac) (Knez i sur., 2008).

Postoji sumnja u broj oboljelih zbog nedovoljnog uključivanja svih razina zdravstvene zaštite u analizu, štoviše netočno ili različito šifriranje ED što može ukazivati na nedovoljno razumijevanje ozbiljnosti ovih bolesti. U mladih djevojaka s obzirom na razinu korištenja zdravstvene zaštite procijenjuje se da otprilike trećina oboljelih od AN i svega 6 % s BN, dobiva pomoć stručnjaka za mentalno zdravlje odnosno većini ljudi s ozbiljnim poremećajima s prehranom nije pruženo primjereno liječenje (Knez i sur., 2008).

Istraživanja su pokazala da je srednje trajanje AN duže od četiri godine, a najmanje 10 % žena ima ovaj poremećaj duže od 10 godina (Gendall i Bulik, 2005).

Kod 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 (Strober i sur., 1997).

Morbiditet i mortalitet AN su visoki. Smrtnost za adolescentice oboljele od AN iznosi 1,8 %, što je znatno manje od brojaka kojima se raspolagalo ranije. Ako se uključe i odrasli, penje se na 5,9 %, bilo da je uzrok gladovanje ili suicid. Neka istraživanja pokazuju veću smrtnost od AN nego od astme i dijabetesa tipa 1, a oko jedne petine oboljelih počinu samoubojstvo (Herpertz-Dahlmann, 2014; Gonçalves i sur., 2013; Hoek i van Hoeken, 2003; Vidović, 1998). Uzimajući u obzir navedeno, rano otkrivanje je važno jer se tada ozbiljnije i s više izgleda na uspjeh može pristupiti liječenju.

### 2.3. KARAKTERISTIKE ANOREKSIIJE NERVOZE

Pojam anoreksija je grčkog podrijetla (grč. *an* = ne i *oreksis* = žudnja) što označava gubitak apetita i latinske riječi *nervosa* što označava da je uzrok bolesti psihičkog podrijetla. Bolest je prvi put opisao liječnik Richard Morton 1689. godine kao samovoljno gladovanje žene koja je odbijala liječenje. Medicinski je dokumentirana 1873. godine za što su zaslužna dva liječnika, Francuz Lasègue i Englez Gull (Žaja i sur., 2016).

Ovaj psihički poremećaj s najvišom stopom smrtnosti je povezan sa smetnjama u percepciji vlastite slike tijela, odnosno oboljeli čak i u fazi kaheksije imaju dojam da su prekomjerne TM. Uz poremećenu sliku vlastitog tijela i preokupiranost TM, karakterizira je i okupiranost hranom uz čudne i osebuje obrasce uzimanja hrane. Oboljeli pokazuju neobične prehrambene navike poput sporog jedenja, vegetarijanstva te ne jedu raznoliko već se baziraju na uži broj namirnica (Marzola i sur., 2013; Jurčić, 2004). Oboljeli imaju intenzivan strah od prirasta TM (Jurčić, 2004).

Osobe oboljele od anoreksije su najčešće pesimistične, povučene, uporne, ambiciozne, sklone perfekcionizmu, emocionalno udaljene i imaju nisko samopoštovanje. Simptomi depresije u ranoj AN su česti (56 – 85 %), kao i sklonost autoagresiji. Oboljeli očekuju da će biti sretniji nakon što postignu željenu TM te da će postići bolje socijalne kontakte. Uporno spuštaju prag željene težine te u nemogućnosti da se obrane od te želje, vrednuju sebe kroz mogućnost kontrole težine (Jurčić, 2004).

Također, imaju teškoće u prepoznavanju i interpretiranju stimulansa vezanih uz tjelesni osjet, kao što je glad i popratih fizioloških znakova malnutricije – umor i slabost (Dodig-Ćurković i sur., 2013; Žaja i sur., 2016). Zbog toga se oboljeli upuštaju u avanturu izglednjivanja, dijetom koja na početku izgleda prihvatljivo i bezazleno. Izglednjivanje je samo jedan aspekt prakse kojim se postiže željeni gubitak TM, dio bolesnika prekomjerno vježba da bi sagorjeli što više kalorija. Rađe stoje nego sjede. Sami si stvore priliku da budu fizički aktivni te iskazuju sklonost bavljenju sportom. Karakterizira ih i opsesivno ponašanje, često se važu, mjere, gledaju u ogledalo kako bi se uvjerali da su još uvijek mršavi (Morris i Twaddle, 2007).

Uz ekscesivno vježbanje, nerijetko pribjegavaju i ostalim ne tako sigurnim mjerama za kontrolu TM kao što je povraćanje, uzimanje dijetetskih pilula, laksativa i diuretika (Jurčić,

2004). Ovisno o načinu koje oboljeli koriste s ciljem postizanja sve niže TM, opisana su dva tipa anoreksije nervoze: restriktivni tip u kojem je gubitak TM postignut ponajprije dijetom, tj. iznimno oskudnim kalorijskim unosom te bulimičko-purgativni tip u kojem uz normalan ili niži kalorijski unos oboljeli kompenziraju unesene kalorije iscrpljujućim vježbanjem, korištenjem laksativa/purgativa te povraćanjem koje se događa najmanje jednom tjednom, ali može i češće (ponekad oboljeli pribjegavaju čišćenju nakon svakog obroka) (Žaja i sur., 2016).

AN se najviše manifestira u razdoblju adolescencije, ali je djetinjstvo samo po sebi ne isključuje. Prema dobi tj. životnom razdoblju u kojemu se javila AN, možemo govoriti o ranim (early onset) i kasnim (late onset) oblicima bolesti, podrazumijevajući moguće razlike zbog javljanja u različitim fazama tjelesnog i mentalnog razvoja. AN koja se razvije prije pojave bilo kakvih znakova sekundarnih spolnih osobina nazivamo prepubertetskom, predadolescentnom ili jednostavno AN u djetinjstvu. Peripubertetski oblici AN su oni koji se javljaju u vrijeme pubertetskog sazrijevanja, a postpubertetski oni nakon menarhe, odnosno uspostavljanja menstrualnih ciklusa. Oba prethodna oblika spadaju u adolescentnu AN, ili rani oblik, u odnosu na one s pojavom u mladih odraslih osoba nakon završetka adolescentne dobi (Jurčić, 2004).

AN u djetinjstvu se ne razlikuje od AN nakon puberteta što se tiče specifične i globalne psihopatologije. Iako su na vremenskoj distanci od puberteta, prepubertetske AN pokazuju strahove od seksualnosti. Pacijenti mlađe dobne skupine imaju bolju prognozu od adolescenata, a potonji bolji ishod nego odrasli. Zbog bioloških i psihosocijalnih karakteristika, prepubertetsku AN treba liječiti u miljeu koji je posvećen djeci. Kvantitativne i kvalitativne značajke AN su dobno ovisne, neke su prolazne prirode, a neke pak, zbog specifične povezanosti s adolescentnim razdobljem, potencijalno ireverzibilne poglavito u pogledu koštanog zdravlja i fertiliteta (Jurčić, 2004).

S obzirom da je adolescencija razdoblje spolnog, ali i psihičkog sazrijevanja, razdoblje kada se na stresne događaje reagira burnije, djevojke su često prenaplašeno usredotočene na vanjski izgled te se podvrgavaju iscrpljujućim dijetama ili napornim treninzima, što može uzrokovati poremećaj menstrualnog ciklusa, najčešće amenoreju. Amenoreja nije zasebna bolest već simptom AN te je prije svega odgovor na gubitak masnog tkiva i pothranjenosti općenito. Amenoreja može perzistirati i kod potpunog tjelesnog oporavka, što može biti frustrirajuće



za mladu osobu kojoj su ranije pružena uvjerenja o normalizaciji menstrualnih ciklusa s oporavkom (Topolović, 2010; Jurčić, 2004; 2008).



**Slika 1** Izostanak sekundarnih spolnih obilježja – potpuno zaustavljen razvoj dojki kod 14 godišnje djevojčice (Jurčić, 2004)

Uspostavljanje redovitih menstrualnih ciklusa je glavni zadatak u liječenju s obzirom da deficit spolnih hormona ima negativne, često ireverzibilne učinke, na već spomenutu koštanu masu, tako i na rast. Ako je pubertet već počeo, zbog izostanka karakterističnog nakupljanja masnog tkiva razvoj dojki (**Slika 1**) će biti usporen ili zaustavljen, konture zdjelice i izgled prsa neće poprimiti oblike u žena za sve vrijeme trajanja bolesti. Tijekom pubertetskog sazrijevanja postiže se oko 15 % konačne visine odraslog, a posebno je kritično razdoblje ubrzanog rasta. Zato će pojava AN prije ili u vrijeme puberteta, pogotovo prije nastupa menarhe, zaustaviti ili usporiti očekivani rast u visinu. Pacijentice koje su razvile AN nakon menarhe kompletirale su uglavnom svoj potencijal rasta i konačna visina će biti manje kompromitirana, no neće postići puni genetski potencijal tj. očekivanu visinu (Jurčić, 2004). Posebno zabrinjava činjenica da se oboljeli često prezentiraju nekom od metaboličkih komplikacija bez da se otkrije razlog nastalim komplikacijama (Marčinko, 2013).

S obzirom na zastupljenost bolesti, težinu simptoma i ishod liječenja, neophodno je sistematičnije raditi na prevenciji i liječenju, štoviše na edukaciji mladih djevojaka kao najrizičnije skupine za razvoj poremećaja u jedenju (Lazarević i sur., 2013).

## 2.4. ETIOLOGIJA ANOREKSIIJE NERVOZE

Do danas nema pravog odgovora na pitanje zašto nastaju ED. Općenito je mišljenje da je etiologija multifaktorijalna, odnosno rezultat međudnosa bioloških, psiholoških, socijalnih i kulturoloških čimbenika, ali nijedan od njih nije nužan ni dovoljan za punu ekspresiju bolesti. Zahvaljujući obiteljskim i studijama na blizancima, sve je više dokaza koji idu u prilog snažnog genetskog utjecaja na pojavu AN i BN (Žaja i sur., 2016).

Neka istraživanja pokazuju češću pojavu kod monozigotnih u usporedbi s dvozigotnim blizancima. Unutar obitelji oboljelih od AN češće su prisutni poremećaji raspoloženja. Zbog utjecaja navedenih čimbenika na pojavu bolesti, anoreksiju se više promatra kao razvojni poremećaj nego isključivo psihički.

Predisponirajući čimbenici za razvoj poremećaja u jedenju odnosno AN su:

- ženski spol,
- pozitivna obiteljska anamneza za poremećaje u jedenju,
- perfekcionistički karakter,
- teškoće u iskazivanju negativnih emocija,
- teškoće u rješavanju sukoba,
- nisko samopoštovanje.

Čimbenici koji podržavaju bolest proizlaze iz samog gubitka na TM. Usporenje želučane aktivnosti može u kasnoj fazi bolesti dovesti do osjećaja nadutosti koji pridonosi daljnjem izgladnjivanju, nadalje gladovanje pojačava depresivnost i opsesivnost te povlačenje iz društva. Također je prisutan pritisak sredine koja ističe važnost vitke linije i tjelesnog izgleda kao jedinu vrijednost suvremene žene te djeluje zajedno s ostalim uzrocima kao predisponirajući čimbenik u razvoju bolesti (Dodig-Ćurković i sur., 2013; Vidović, 1998). Isto tako vođenje djeteta u mladih osoba može biti uvod u poremećaj prehrane ako je udružena s niskim samopouzdanjem i lošim doživljajem tijela. Uza sve navedeno, AN se može javiti kada u obitelji postoje osobe s poremećajima afekata ili jedenja te s opsesivnim, perfekcionističkim i natjecateljskim osobinama. Ostali čimbenici za razvoj AN su osjećaj neučinkovitosti, potreba za pretjeranom kontrolom osjećaja, poslušnost (Sambol i Cikaš, 2015). Seksualno zlostavljanje može izazvati AN, no ne češće nego što bi potaklo razvoj

drugih psihičkih poremećaja (Morris i Twaddle, 2007). Čimbenici rizika za AN i BN se znatno preklapaju, obiteljska i osobna povijest pretilosti i obiteljska povijest zlouporabe određenih preparata su rjeđi među oboljelima od AN, no utjecaj perfekcionizma je veći (Fairburn i sur., 1999).

Nedavne studije su pokazale genetsku povezanost između AN i autoimunih gastrointestinalnih bolesti kao što je celijakija. Celijakiju i AN karakteriziraju slični gastrointestinalni simptomi, uključujući bol u trbuhu, proljev i nadutost. Odrasle osobe kojima je prethodno dijagnosticirana celijakija imaju dvostruko veći rizik za razvoj AN. Pretjerana okupacija dijetom i hranom općenito kod bolesnika s celijakijom može dovesti do razvoja AN (Mårild i sur., 2017).

### **2.4.1. Psihološki čimbenici**

Psihološki čimbenici najviše utječu na nastanak poremećaja. Pubertet i adolescencija su kritična razdoblja za nastanak AN. Pubertet je razdoblje koje je kod djevojaka povezano s porastom masnih naslaga čime se povećava razlika između trenutne slike tijela adolescentica i idealnog tjelesnog izgleda žene što može dovesti do zabrinutosti tjelesnim izgledom. Do toga može doći u slučaju negativnih informacija iz okoline. Osobe s ED-om imaju nerealnu percepciju vlastitog tijela. AN je s psihološkog gledišta reakcija na razvojne promjene adolescencije kada se očekuje postupno formiranje neovisnog ponašanja u pogledu socijalnog i seksualnog funkcioniranja. Kada djevojke postanu nesigurne u međuljudske odnose ili posumnjaju u vlastite sposobnosti, gotovo do razine opsesivnog zamjenjuju razvojna adolescentska očekivanja i želje s kontrolom TM kao sredstvo kojim će osigurati uspjeh i prihvaćanje. Obično im je nedostatan doživljaj osobne autonomije i svijesti o sebi te kroz aktivnosti koje su znak iznimne samodiscipline razvijaju osjećaje nezavisnosti. Poseban se naglasak pridaje odnosu s majkom. Povezanost majke i kćeri se objašnjava genskim i psihološkim obiteljskim prijenosom. Problem se veže uz anksioznost majke i sklonost da djetetove potrebe procjenjuje kao vlastite. Bliskost s anksioznom majkom koja je sklona kontroliranju svega, u djeteta potiče nesigurnost i nedovoljno samopouzdanje. Anoreksične djevojke i njihove majke su sklone idealizaciji te imaju teškoće u procesiranju emocija i nesigurnu privrženost (Sambol i Cikaš, 2015). Istraživanja su pokazala povezanost depresije i zatvorenosti s poremećajima prehrane. Crte ličnosti odnosno poremećaji ličnosti mogu

utjecati na nastanak i ishod poremećaja. Prevalencija poremećaja ličnosti među ženama oboljelim od ED iznosi između 20 – 80 %. Opsesivno-kompulzivne crte ličnosti predisponiraju osobu za razvoj ED. Opsesivno-kompulzivni simptomi su posebno česti kod oboljelih od restriktivnog tipa AN. Postavljanje visokih ciljeva u akademskom obrazovanju često je prisutno kod djevojaka s anoreksijom te su pronađeni uvjerljivi dokazi o perfekcionizmu kao snažnom i diskriminirajućem prediktoru „anoreksične osobitosti“. Koristeći nekoliko upitnika ličnosti, znanstvenici su zaključili kako najveća psihopatologija, najniže samopouzdanje i najviši nivo vanjskog lokusa kontrole zahvaća djevojke s bulimično-purgativnim tipom AN (Vidović, 2009; Žaja i sur., 2016).

#### **2.4.2. Biološki čimbenici**

Biološka predispozicija je djelomično genetska, jer je povećan rizik zapažen u bliskih srodnika i monozigotnih blizanaca. Genetske studije ukazuju na značajnu ulogu genetskih čimbenika za razvoj AN; pri čemu oni imaju utjecaj na razvoj bolesti u 50 – 80 % slučajeva. Neki autori predlažu hipotezu da postoji genetska predispozicija za razvoj AN koja se manifestira različitim uvjetima kao što su npr. neodgovarajuće držanje djeteta ili emocionalni stres (Arsić i Nikolić-Đurović, 2013). Pretpostavlja se da mnoštvo gena s malim učinkom u interakciji s čimbenicima iz okoline pridonose razvoju ED (Marčinko, 2013).

Smatra se da su indeks tjelesne mase (ITM), ograničenja u prehrani, samoizazvano povraćanje, nezadovoljstvo izgledom vlastitog tijela, zabrinutost težinom, također nasljedni. Nastanak AN povezuje se s kromosom 1 u ljudskom genomu i genima zaduženim za produkciju serotonina, dok se težnja za mršavosti i opsesija hranom dovode u vezu s kromosomima 1, 2 i 13. Na razvoj poremećaja mogu utjecati i komplikacije tijekom trudnoće, neadekvatna prehrana prije i poslije porođaja, nutritivni status i planiranje prehrane tijekom života, mala težina pri rođenju, prijevremeno rođenje ili trauma prilikom rođenja (Lazarević i sur., 2013; Škoro-Petranović i sur., 2014).

Fairburn i Harrison (2003) spominju povezanost između točkastih mutacija u genu povezanim sa serotoninom i razvoja AN. Točnije, dolazi do polimorfizma u promotorskoj regiji gena HTR2A koji kodira za jedan od receptora za serotonin. Smatra se da je sustav neurotransmitera važan u regulaciji prehrane i raspoloženja te da je mutacija HTR2A gena povezana sa šizofrenijom i opsesivno-kompulzivnim poremećajem kao i AN.

U bliskoj obitelji oboljelih često se nalaze osobe s poremećajem jedenja, s poremećajem afekata (depresija), osobe sklone ovisnostima posebno o alkoholu ili drogama te osobe koje pate od dijabetesa (Crisp i sur., 1980). Kod oboljelih s rano nastalom AN dokazano je da postoji disfunkcija u limbičkom sustavu, kao i značajna povezanost između smanjenja protoka krvi u temporalnom režnju i oštećenih vidno-prostornih sposobnosti te vizualne memorije i povećane brzine prerade informacija (Vidović, 2009). Djevojčice koje su u pubertet ušle rano i imale ranu menarhu su imale znatno više simptoma u pogledu negativne slike tijela i težnji da smršave u odnosu na djevojke s kasnijim spolnim sazrijevanjem. Po svemu izgleda da kasnija pojava menarhe, što samo po sebi nosi manji rizik pretilosti, ima protektivnu ulogu glede preokupacije izgledom, samovrednovanja i težnje za vitkošću (Jurčić, 2004).

### **2.4.3. Socijalno-kulturološki čimbenici**

Na razvoj AN velik utjecaj ima okolina aktualnim shvaćanjem ljepote i promicanjem mršavosti kao ideala (Sambol i Cikaš, 2015). Način na koji funkcionira obitelj također spada u socijalne čimbenike razvoja bolesti. Ona utječe na razvoj nezadovoljstva vlastitim tijelom. Među članovima obitelji osoba s AN postoje čvrste veze, osobito između majke i djeteta. Otac puno radi i dosta je vremena odsutan, a obitelj je okrenuta sebi i ima malo kontakata s okolinom (Arsić i Nikolić-Đurović, 2013). 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 sklone kritiziranju i kontroliranju, visoki zahtjevi roditelja, nedovoljna komunikacija i veći broj konflikata u obitelji. Smatra se da je nizak rast rizični čimbenik za razvoj AN, obzirom da je stas povezan sa slikom koju imamo o sebi i nerijetko uzrokom socijalne diskriminacije (Jurčić i sur., 2008). U razdoblju adolescencije su djevojke pod velikim akademskim i socijalnim pritiskom te kako društvo naglašava važnost mršavosti i privlačnosti kod žena, one uspjeh u izlaženju s mladićima, ali i životu općenito, povezuju s atraktivnim tjelesnim izgledom. Da bi ga postigle, većina njih koriste različite strategije kontrole TM. Naglašavanje važnosti takvoga izgleda dovodi do nezadovoljstva tijelom, niskog samopoštovanja i patološkog nastojanja za dostizanjem što mršavijeg izgleda. Zanimljivo je da 85 % japanskih djevojaka normalne TM želi biti mršavije; čak 45 % onih čija je TM 10 – 20 % ispodprosječna (Pokrajac-Bulian i sur., 2005). Socijalno-kulturološki utjecaji su priznati i iscrpno istraživani čimbenik, te je tako

prepoznat medijski i vršnjački pritisak na djevojke s porukom da je samo vrlo mršava osoba lijepa, uspješna i popularna. U novije vrijeme djevojke oboljele od AN mogu komunicirati putem "pro-ana" internetskih stranica te putem njih promiču AN i razmjenjuju ideje kako uspješno smršavjeti i "prevariti" obitelj koja im to brani. ED više nisu dominantno vezani uz visok socio-ekonomski status, a razlog tome leži u globalizaciji i zamagljivanju granica između socio-ekonomskih klasa u suvremenom društvu te širenju mršavosti kao ideala ljepote putem medija (Marčinko, 2013). U ponašanju oboljelih se zapaža povlačenje iz društva, razdražljivost, izostanak zadovoljstva u prije omiljenim aktivnostima, smanjeno zanimanje za seksualnost. Uznemirenost i naglašena potreba za kontrolom stalno su prisutne i odnose se jednako na vlastite tjelesne potrebe, kao i na osobe u okolini nad kojima oboljeli pokušavaju zadržati kontrolu. U oboljele djevojke svaka pobuna protiv njezinih želja ili očekivanja izaziva burne reakcije. Djevojke s AN su inače uspješne u školi, često pretjeruju u očekivanju svojih velikih uspjeha (Vidović, 2009). Osobe koje svrstavamo u posebno rizičnu grupu za razvoj AN su sportašice, balerine i manekenke/modeli što su redom profesije u kojima je mršavost imperativ. Nadalje, žene koje dožive više stresa u socijalnom, obiteljskom i financijskom aspektu života imaju veći rizik od razvoja ED (Lazarević i sur., 2013; Žaja i sur., 2016).

## 2.5. KLINIČKA SLIKA KOD ANOREKSije NERVOZE

AN karakterizira značajan gubitak TM ( $\geq 15\%$ ). Pothranjenost je, neovisno o trenutku kada se poremećaj javi, glavni klinički znak AN, s pridruženim komplikacijama gotovo svih organa ili organskih sustava. Pothranjenost je nastala svojevolumno, bez utjecaja neke organske ili psihijatrijske bolesti. To svojevolumno mršavljenje i želja za sve nižom TM dovode do razvoja teške pothranjenosti (**Slika 2**) s brojnim komplikacijama koje su ovisne o trajanju, broju i težini pojedinih epizoda samoizgladnjivanja, ali i vremenskom odnosu prema fiziološkim razdobljima rasta i spolnog razvoja. Neke komplikacije, zbog specifične povezanosti s adolescencijom mogu biti ireverzibilne što se ponajprije odnosi na smetnje rasta, odgodu ili zaustavljanje normalnog pubertetskog razvoja te osteopeniju i osteoporozu (Žaja i sur., 2016; Usdan i sur., 2008). Zdravlje kostiju je ugroženo već u samim počecima AN. Zbog amenoreje i deficita mikronutrijenata, poglavito kalcija više od 50 % adolescenata s AN ima osteopeniju i 25 % ima osteoporozu, a postoci su veći kod žena starije dobi kod kojih više od 90 % ima smanjenu gustoću kostiju i 38 % njih imaju zadovoljene kriterije za osteoporozu. Smanjena gustoća kostiju se najčešće povezuje s trajanjem amenoreje i s ITM (Gendall i

Bulik, 2005). Oboljeli s bulimično-purgativnim tipom AN imaju veći rizik za razvoj osteoporoze u usporedbi s oboljelima od restriktivnog tipa bolesti, a mlade žene koje boluju od AN imaju kasnije u životu povećan rizik od prijeloma.



**Slika 2** Znaci teške pothranjenosti u djevojke s AN (Jurčić, 2004)

Većina hormonskih odstupanja opisana kod AN su zaštitne prirode, s ciljem očuvanja metaboličke energije tijekom produženih perioda kalorijske deprivacije. U kliničkoj slici izraženi su različiti metabolički i endokrini poremećaji. Funkcija gotovih svih žlijezda s unutarnjim lučenjem je smanjena. Postoji poremećaj spolnih hormona; snižene razine luteinizirajućeg hormona (LH) i foliklostimulirajućeg hormona (FSH) te estradiola (E2), supresija tireotropina (TSH, eng. *thyroid stimulating hormone*), rezistencija tkiva na hormon rasta i povišene razine kortizola (Sambol i Cikaš, 2015). Također, zbog neadekvatne prehrane dolazi do hormonskog poremećaja u vidu amenoreje; izostanka menstrualnog ciklusa u trajanju od bar 3 mjeseca. Pubertet i menarha su odgođeni već s 10 – 15 % gubitka na masi od normalne TM. Sekundarna amenoreja je uobičajena klinička i dijagnostička značajka AN, a primarna amenoreja je karakteristična za prepubertetsku anoreksiju (Škoro-Petranović i sur., 2014). Zbog metaboličkih promjena i prilagodbe tijela na izgladnjivanje puls je usporen

(bradikardija) na obično manje od 60 udaraca u minuti. Više od 80 % anoreksičnih osoba ima niski krvni tlak u vrijednostima ispod 90/60 mmHg kao posljedica smanjenog volumena krvi. Često se utvrđuje ortostatska hipotenzija (pad krvnog tlaka pri stajanju). Zbog toga je preporučljivo tlak mjeriti u sjedećem položaju ili nakon 3 minute stajanja (Usdan i sur., 2008).

Razine kolesterola često su povišene i treba ih pratiti. Pacijenti s teškom AN uglavnom imaju hiperkolesterolemiju te povećani LDL kolesterol s normalnim razinama slobodnih masnih kiselina. Oboljeli imaju značajan nedostatak vitamina D. Nedostatak vitamina D se nadoknadi s oralnim suplementima kako bi se postigle razine 25-hidroksikolekalciferola u serumu veće od 50 ng/mL da bi se izbjeglo daljnje propadanje kostiju (Usdan i sur., 2008; Škoro-Petranović i sur., 2014).

Kronični nedostatak energije dovodi do pražnjenja tjelesnih rezervi, ponajprije masnog, ali i nemasnog (voda, minerali, proteini) tkiva. Posebno propadaju proteinske rezerve, poglavito u skeletnom mišićju, u kojem je uskladišteno  $\frac{2}{3}$  tjelesnih proteina. Gubitak masnog i nemasnog tkiva nije proporcionalan. Značajan gubitak masnih rezervi korelira s razvojem hemodinamskih promjena, kao što je bradikardija i ortostatska hipotenzija, a gubitak nemasnog tkiva korelira s imunološkim promjenama i nepostizanjem odgovarajućeg koštane mase (Jurčić i sur., 2008). Kora mozga oboljelih od AN je atrofična, smanjena je masa klijetki te su uočene promjene na srčanim zaliscima. Rad jetre i crijeva je poremećen te se može javiti upala gušterače, ruptura jednjaka ili želuca te želučani kamenci. Poremećaji bubrežne funkcije se najviše javljaju kod bolesnika s bulimičko-purgativnim tipom poremećaja, kao i neki fizički znaci poput Russell-ovog znaka, otoka slinovnica te erozije cakline s palatinalne strane. Uz navedena stanja karakteristična je i nadutost, anemija, abdominalne tegobe i opstipacija, hipotermija, lanugo dlačice i edemi. Dolazi i do ispadanja kose, hipoglikemije, slabe koncentracije, umora. Kod oboljelih osnovni biokemijski parametri se, inicijalno u većini slučajeva, zadržavaju unutar granica normale, no u kroničnim i/ili teškim slučajevima dolazi do razvoja poremećaja ravnoteže elektrolita i minerala. Dehidracija, metabolička alkalozia i niski serumski kalij, natrij i klor se mogu dodatno pogoršati povraćanjem i korištenjem laksativa, diuretika ili restrikcijom unosa tekućine. Deficit fosfora i magnezija je vrlo rijedak, ali uslijed tzv. realimentacijskog sindroma (RS, eng. *refeeding syndrome*) može doći do razvoja hipofosfatemije (Škoro-Petranović i sur., 2014). Studije su pokazale da je



česta dijagnoza komorbiditetne depresije koja je prisutna kod gotovo 63 % oboljelih (Sambol i Cikaš, 2015) te da su šesnaest godina nakon početka liječenja neki bivši liječeni anoreksičari imali simptome nekih od psihijatrijskih poremećaja. Osobe s poremećajima u jedenju imaju veću prevalenciju opsesivno-kompulzivnog poremećaja (41 %), anksioznih poremećaja (64 %) te socijalne fobije (20 %) tijekom života (Jagielska i Kacperska, 2017; Walter i sur., 2004).

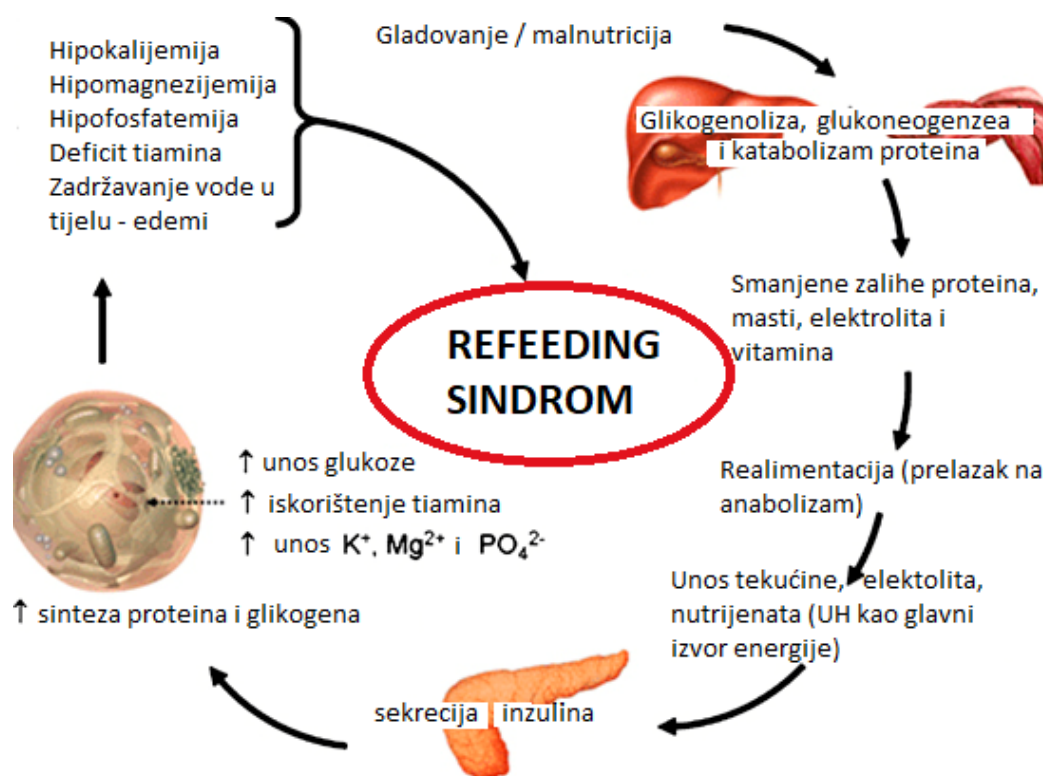
### **Realimentacijski sindrom**

Realimentacijski ili refeeding sindrom je potencijalno fatalna komplikacija koja se može razviti tijekom neadekvatnog ponovnog hranjenja teško pohranjenih pacijenata odnosno realimentacije, bilo oralne, enteralne ili parenteralne. Oboljeli od AN su jedna od najčešćih modernih kliničkih prezentacija RS-a kao i pacijenti koji su podvrgnuti kemoterapiji, a moguć je i nakon ponovnog hranjenja pothranjenih starijih ljudi i postoperativnih pacijenata (Žaja i sur. 2016).

Rana realimentacija s odgovarajućim makro i mikronutrijentima i dobitak na TM smanjuju vjerojatnost pobola i smrtnosti, no razdoblje ponovnog hranjenja krije i potencijalne opasnosti od razvoja metaboličkih poremećaja. Nastup RS može biti vrlo brz te se najznačajnije promjene javljaju unutar 3 dana od početka realimentacije te obično ne traju dulje od 10 dana. Karakterizira ga teški poremećaj ravnoteže vode i elektrolita te hipofosfatemija i nedostatak tiamina koji dovode do ozbiljnih neuroloških, kardiovaskularnih i hematoloških komplikacija. Hipofosfatemija u okviru RS-a predstavlja stanje opasno po život te je praćenje serumske koncentracije fosfata u prvim danima realimentacije od izuzetne važnosti jer su klinički znaci RS nespecifični te mogu ostati nezapaženi. Jasni klinički simptomi se razvijaju kasno, a tada se povezuju s fatalnim ishodom. Hipofosfatemiju često prati i razvoj hipokalijemije i hipomagnezemije. Simptomi hipofosfatemije pri koncentracijama serumskog fosfata od 0,5 mmol/L su rabdomioliza, hemoliza, disfunkcija leukocita i trombocita, slabost dišne muskulature te brojni neurološki i kardiološki poremećaji, dok kod daljnjeg pada serumskog fosfata može doći do srčanog zastoja zbog smanjene kontrakcije miokarda, hipotenzija, aritmije, respiratorne insuficijencije, ataksije, konvulzije, kome i u konačnici, nagle smrti (Crook i sur., 2001).

Najvažnija prevencija RS je prepoznavanje rizične skupine pacijenata, pravilan postupak realimentacije uz redovito praćenje serumske koncentracije elektrolita, TM i srčane akcije.

Uz adekvatne mjere gotovo su svi simptomi realimentacije reverzibilni. Učestalost razvoja RS je proporcionalna stupnju pothranjenosti pa su teško pothranjeni pod najvećim rizikom za razvoj ove komplikacije. Patofiziologija razvoja RS je prikazana na **Slici 3**. Nekolicina autora smatra da je dnevno ograničenje natrija ( $< 1$  mmol/kg) i tekućine prije početka realimentacije ključan čimbenik smanjenja edema uslijed niske TM (Hofer i sur., 2014; Žaja i sur., 2016; Crook i sur., 2001).



**Slika 3** Patogeneza i značajke RS (Stanga, 2008)

Tijekom razdoblja pothranjenosti ketonska tijela i masne kiseline služe kao glavni izvor energije. Koncentracije inzulina je smanjena te se glikogen kao skladišni oblik glukoze, pretvara u potonju iscrpljujući svoja skladišta u mišićima i jetri. Dakle, dolazi do glukoneogeneze, uz upotrebu masti i proteina kao izvora glukoze. Tijekom realimentacije dolazi do pomaka s metabolizma masti na metabolizam ugljikohidrata. Priljev glukoze tijekom realimentacije uzrokuje odgođeni, nagli odgovor inzulina, koji pomaže glukozi, tekućini i elektrolitima ulazak u intracelularni prostor što uzrokuje postprandijalnu hipoglikemiju i povezane komplikacije. Određena struja znanstvenika smatra da ugljikohidrati ne bi smjeli biti prevladavajući izvor energije te da njihovim smanjenim

unosom može smanjiti vrijeme potrebno za oslobađanje inzulina te tako smanjiti komplikacije RS (Gentile, 2012). Osim toga, nova otkrića ističu potencijalne prednosti kontinuirane realimentacije pomoću nazogastrične sonde koja ublažava utjecaj naglog otpuštanja inzulina i postprandijalnu hipoglikemiju kroz stalnu opskrbu kalorija i nutrijenata (Kohn i sur., 2011; Crook i sur., 2001; Gentile, 2012; Robb i sur., 2002). Pacijenti koji su se oporavili od AN još uvijek imaju smanjen odgovor inzulina na unos nutrijenata (Usdan i sur., 2008). Učestalost RS je nepoznata (Mehanna i sur., 2009). Najčešće do RS dođe kod pacijenata koji primaju totalnu parenteralnu prehranu (TPN), no može i enteralni način prehrane također utjecati na njegovu pojavu (Afzal i sur., 2002).

## 2.6. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Preduvjeti postavljanja dijagnoze anoreksije podrazumijevaju zadovoljenje kriterija navedenih u dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja (DSM-V), odnosno u međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) (Sambol i Cikaš, 2015).

Poremećaji u jedenju su puno varijabilniji nego što je to sugerirala prethodna DSM-IV shema. Dijagnostički kriteriji DSM-IV su se usredotočili na samo dvije klasične kliničke prezentacije, AN i BN. S godinama se došlo do zaključka da su potonje dvije prezentacije ED jedne među mnogima te je cilj DSM-V bio točno predstaviti kliničku stvarnost poremećaja vezanih uz prehranu. Glavni nedostatak DSM-IV sheme za klasifikaciju ED je da su kriteriji za AN i BN prestrogi te se više od pola slučajeva s poremećajem u jedenju klasificiralo kao EDNOS za koje ne postoje definirani kriteriji (Fairburn i Cooper, 2011). Zbog neadekvatnosti kriterija, tipičan poremećaj u jedenju poput AN, koji se javio prije pune spolne zrelosti, nije mogao zadovoljiti tadašnje kriterije i bio je klasificiran kao atipičan poremećaj (Jurčić, 2004). Sredinom 90-tih znanstvenici su upozorili da primjenom DSM-IV kriterija nije moguće postaviti dijagnozu AN ili BN u više od 50 % djece dobi između 7 i 15 godina, koja su upućena u specijalizirani centar za poremećaje u jedenju (Bryant-Waugh i Lask, 1995).

Dva kriterija koji pacijenti s atipičnim poremećajem nisu ispunjavali su: značajan gubitak na TM te odsustvo menstruacije u protekla tri mjeseca procjene. Amenoreja, odnosno odsutnost menstruacije najmanje 3 mjeseca je bio najkontroverzniji kriterij jer očigledno nije potrebna za dijagnozu anoreksije u muškaraca, a značaj amenoreje u poremećaju nije jasan. Primarno je bila uvedena kao kriterij za dijagnozu AN jer se vjerovalo kako je amenoreja

posljedica primarnog oštećenja funkcioniranja hipotalamusa. Međutim, primijećeno je da amenoreja nastaje kao posljedica gubitka TM i masti. Istraživanja su pokazala kako djevojke i žene koje su imale menstruaciju imaju iste poremećaje kao i ostali pacijenti koji su ispunili tadašnje DSM-IV kriterije (Cachelin i Maher, 1998).

DSM-IV dijagnostički kriteriji su dodatno predstavljali problem zbog čestog prijelaza jednog poremećaja u drugi. Istraživanja pokazuju da 20 % – 50 % pacijenata s AN s vremenom razviju BN, obrnuti slučaj je rjeđi i to manje od 10 %. Također, istraživanja pokazuju prijelaze iz jednog tipa AN u drugi, 62 % bolesnika s restriktivnim tipom razvije bulimičko-purgativni tip AN. Zato što polovica oboljelih od AN ili BN unutar 12 mjeseci ne zadovoljavaju više pune kriterije za postojeću dijagnozu, skupina znanstvenika Američkog udruženja psihijatarata za AN je napisala nove DSM-V dijagnostičke kriterije (Eddy i sur., 2008).

**Tablica 1** prikazuje DSM-V dijagnostičke kriterije koji uvažavaju biološku različitost i spektar kliničke prezentacije poremećaja u jedenju kod djece i adolescenata. Prema njima, za postavljanje dijagnoze AN više nije nužan izostanak menstruacije kroz tri mjeseca te je prihvaćen kriterij stagnacije težine u periodu pubertetskog razdoblja kao jednak onom koji predstavlja gubitak težine u daljnjem razdoblju. Prethodno korišten kriterij od 85 % očekivane težine se promijenio u „značajno nisku“ TM, no točno definiranje iste je kompleksno uslijed značajnih pubertetskih varijacija rasta i razvoja. U DSM-V značajno niska težina predstavlja ITM<5. centile za dob i spol populacije, uz napomenu o važnosti izrade somatotipova, dnevnika težine i psiholoških promjena. Zatim, i dalje među kriterije spadaju iskrivljen doživljaj vlastitog tijela uz patološki strah od hrane i debljanja te negiranje bolesti (Žaja i sur., 2016).

**Tablica 1** Dijagnostički kriteriji Američkog udruženja psihijatarata za AN - DSM-V  
(Žaja i sur., 2016)

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

Zbog njezine jednostavnosti i dostupnosti mjernih instrumenata, antropometrijska procjena je i danas najčešće korištena metoda za procjenu stanja uhranjenosti i to ne samo kod AN. Neki joj pridaju veću vrijednost od procjena cijelog tijela sofisticiranim tehnologijama poput magnetske rezonancije i DEXA (Jurčić 2004; Jurčić i sur., 2008). Antropometrijska mjerenja daju uvid u prehrambene navike oboljelih kroz dulje vremensko razdoblje i ukazuju na eventualnu malnutriciju i pothranjenost te ako je TM manja od 80 % one koja se predviđa s obzirom na visinu treba posumnjati na pothranjenost. Pri antropometrijskim mjerenjima se mjeri ITM te se dobivena brojka uspoređuje sa standardom te ukazuje na normalnu TM, pretilost ili stanje pothranjenosti (kod djece i adolescenata se promatraju percentilne krivulje s obzirom na dob i spol), zatim se računa idealna tjelesna masa (IBW, eng. *ideal body weight*)

uzevši u obzir visinu, dob i spol osobe, a podrazumijeva optimalne udjele pojedinih komponenti tijela (masnog tkiva, koštane mase, mišićne mase i vode), nadalje kožni nabor stražnje strane nadlaktice iznad tricepsa mišića (TSF, engl. *triceps skinfold thickness*), kojim se procjenjuje postotak masnog tkiva u tijelu. Mjeri se i prosječni opseg srednjeg dijela nadlaktice (MAC engl. *upper mid-arm circumference*) i određuje prosječna vrijednost područja mišića srednjeg dijela nadlaktice (AMC engl. *arm muscle circumference*). MAC u žena iznosi  $28 \pm 6$  cm, a AMC iznosi  $30 \pm 7$  cm<sup>2</sup>. Ako su izmjerene vrijednosti manje od 75 % standarda koji ovisi o dobi smanjena je nemasna TM (Škoro-Petranović i sur., 2014).

Postotak masti u tijelu je općenito bolji prediktor nutritivnog statusa od ITM (Usdan i sur., 2008). Dijagnostički kriteriji mogu pružiti informaciju u vezi stanja pacijenta te usmjeriti liječenje same bolesti (Mitchell i sur., 2005). Sama anamneza bolesti uključuje i pitanja o unosu hrane gdje nutricionist provodi upitnik o prehrani, zapisuje popis svih namirnica koje je pacijent konzumirao u posljednja 24 sata ili upućuje na vođenje vlastitog dnevnika prehrane (Škoro-Petranović i sur., 2014).

## 2.7. LIJEČENJE ANOREKSIIJE NERVOZE

Bolničko liječenje AN je spoj više elemenata te uključuje medicinski oporavak, psihosocijalni oporavak, promjenu prehrambenih navika, psihoterapijski tretman i obiteljski tretman. Kakav će biti spoj ovih metoda liječenja ovisi o dobi bolesnika te njegovoj situaciji. Ne postoje specifične razlike u liječenju muškaraca i žena te se muškarci obično liječe zajedno sa ženama (Mahnik-Miloš, 2004).

Točna klinička ocjena predstavlja temelj u planiranju sveobuhvatnog programa oporavka, ali i nadzora učinka liječenja i konačnog ishoda bolesti, imajući pritom na umu razvojne i kognitivne razlike između adolescenata i odraslih. Liječenje bolesnika s ED bi trebalo uključivati multidisciplinarni tim, koji se primarno sastoji od liječnika primarne zdravstvene zaštite, nutricionista i psihijatra te bi svi trebali redovito komunicirati (Walsh i sur., 2000). U proces liječenja su još uključeni pedijatri svih subspecijalnosti, ginekolozi, psiholozi i educirane medicinske sestre (Žaja i su., 2016). Liječenje zahtjeva individualni pristup svakom pacijentu i normalizaciju TM te je popravljavanje tjelesnog stanja prvi i osnovni zadatak na početku liječenja (Gendall i Bulik, 2005; Vidović, 2009).

Hospitalizacija također omogućava medicinsku stabilizaciju, uspostavu normalnog obrasca hranjenja te time povećava mogućnost povoljnog ishoda liječenja u djece i adolescenata (Žaja i sur., 2016). 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 (Jurčić, 2004; Jurčić i sur., 2008; Žaja i sur. 2016).

Program liječenja bi svakako trebao obuhvaćati vođenje prehrane jer najbolje rezultate daje liječenje koje uz povratak TM osigurava i normalizaciju prehrambenih navika. Dnevnici prehrane su korisni iz dvije svrhe: za procjenu adekvatnog unosa hranjivih tvari te kao uvid koju hranu pacijent jede uključujući raspoloženja prije i poslije jela (Walsh i sur., 2000).

Iako većina pacijenata pokazuje želju za oporavkom, teško ih je uvjeriti na liječenje koje će ih povratiti na medicinski prihvatljivu TM. Prognoza za adolescente je bolja nego za odrasle. Otprilike 70 % pacijenata se oporavi, hospitalizirani pacijenti koji dovrše liječenje imaju uspješniji ishod od onih koji nisu hospitalizirani, a obiteljska terapija se pokazala kao najučinkovitija (Škoro-Petranović i sur., 2014; Vidović, 2009). Lošiji ishod liječenja je povezan s težom kliničkom slikom na početku liječenja i što je hospitalizacija kraća rezultati liječenja su lošiji i veća je vjerojatnost recidiva (Saccomani i sur., 1998).

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. Zbog toga je važno da se s pacijentima uspostavi odnos povjerenja. Oni su vrlo vješti u izbjegavanju dogovorenih aktivnosti. Za većinu osobe oporavak teče u nekoliko faza, a prate ih periodi poboljšanja i pogoršanja (Sambol i Cikaš, 2015; Vidović, 2009).

Većina smrtnih ishoda je posljedica medicinskih komplikacija ili suicida (Žaja i sur., 2016). Studije su pokazale da je potrebno više vremena za oporavak od bulimičko-purgativnog tipa AN (oko 4,4 godine), za razliku od restriktivnog tipa bolesti (3,3 godine) te da je vjerojatnost suicida veća za 200 puta u oboljelih od AN nego u općoj populaciji. Meta-analiza 42 studije je pokazala da postotak smrtnosti od AN iznosi 5,9 % (Jagielska i Kacperska, 2017).

## Nutritivna potpora

Da bi se započeo učinkovit proces ponovnog hranjenja, posebice kod teško pothranjenih pacijenata s AN, često je potrebna hospitalizacija (Žaja i sur., 2016).

Kod ranog i uspješnog ponovnog hranjenja pubertet se nastavlja i pokreće linearni rast kostiju, s dostizanjem očekivane visine u odrasloj dobi. Manje uspjeha je pokazano kod djevojka s pubertetom u zamahu i sekundarnom amenorejom, jer su već najčešće kompletirale svoj genetski potencijal. Iz svega navedeno možemo zaključiti da je vrijeme u liječenju pothranjenosti vrlo bitno te da realimentacija mora početi što je prije moguće.

Klinička prehrana obuhvaća sljedeće oblike prehrane bolesnika: uobičajenu peroralnu prehranu, dijetne modifikacije i prehrambene dodatke te enteralnu prehranu (EP), parenteralnu prehranu (PP) i totalnu parenteralnu prehranu (TPP) (Žaja i sur., 2016).

U kliničkoj praksi, bolesnici s AN se uglavnom hrane konvencionalnim načinom, peroralnim putem uz određene modifikacije uz enteralne pripravke. EP podrazumijeva unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina, peroralnim putem ili pomoću hranidbenih sondi, u želudac, dvanaesnik ili jejunum. Peroralna prehrana ima veliko značenje u održanju obrambene funkcije crijeva i organizma te je bez dvojbe najbolji način nutritivne potpore i treba je provoditi kad god je bolesnik sposoban za uzimanje hrane oralnim putem. Prioritet je održavanje funkcije sluznice tankog i debelog crijeva jer i mala količina hrane (100-200 mL) u lumenu crijeva može prevenirati atrofiju crijevnih resica te tako utjecati na smanjenje bakterijske translokacije i drugih potencijalno fatalnih komplikacija (Krnarić, 2008; Krnarić i Vranešić, 2004; Žaja i sur., 2016). Biheviornalne mjere mogu potpomognuti hranjenje na usta, poput ohrabrirvanja prilikom jela, nuđenja omiljenih jela, malih obroka te točan raspored obroka (Škoro-Petranović i sur., 2014).

EP omogućuje pacijentima s AN povećanje mase bez značajnih rizika te se stoga smatra izvanrednim načinom liječenja pothranjenosti. EP je razumna i jeftinija alternativa PP kada je crijevo u funkciji. Uspoređujući je s TPP utječe jednako na dobivanje težine, ali uz manje komplikacije (Žaja i sur., 2016; Bufano i sur., 1990).

Od enteralnih pripravaka se preporučuje korištenje polimernih formula koje sadrže 1,5 – 2 kcal/mL. Osmolarnost ovih pripravaka je niska (oko 300 mOsmol/l) što je prihvatljivo kao i njihov okus pa se mogu primjenjivati i peroralno (Krnarić i Vranešić, 2004; Žaja i sur., 2016).



Pri planiranju uvođenja EP bitno je procijeniti njezino trajanje. Većina bolesnika zahtijeva kraću nutritivnu podršku za što se obično primjenjuju sonde (nazogastrične, nazoduodenalne i nazojejunalne). Kronični bolesnici kod kojih je nužna dugoročna primjena EP zahtijevaju postavljanje stome (gastrostoma, duodenostoma, jejunostoma) endoskopskim putem. PP nije potrebno uvoditi, osim u situacijama kada je nemoguće uvesti nazogastričnu sondu (Škoro-Petranović i sur., 2014). Postavljanje sonde se smatra najpogodnijim načinom za uspostavu ponovnog hranjenja, pogotovo za djecu i adolescente s obzirom na to da osigurava visok energetske unos i optimalno povišenje TM (Krznarić i Vranešić, 2004; Žaja i sur., 2016).

Cilj nutritivne potpore kod AN je postupno povišenje energetskeg unosa, uz smanjenje potrošnje energije kako bi se postigla pozitivna ravnoteža te povećanje nemasne TM. Ponovno hranjenje započinje energetskim unosom koji je manji od dnevnih potreba pacijenta te ovisi o stupnju i trajanju pothranjenosti te se do ciljanog dnevnog kalorijskog unosa dolazi postepeno, katkad su potrebna i 2 tjedna. Svakodnevno se prati TM pacijenata, unos hrane i tekućine, ograničava im se kretanje neposredno nakon obroka kako bi se spriječilo izazivanje povraćanja (Krznarić i Vranešić, 2004; Žaja i sur., 2016; Škoro-Petranović i sur., 2014).

Oboljeli tijekom realimentacije imaju sniženu tjelesnu temperaturu (hipotermija) jer specifično dinamično djelovanje hrane u oboljelih i iznosi oko 30 %, a kod zdravih osoba 14 – 16 % te se ta činjenica mora uvažiti tijekom odabira kalorija pri jedenju (Marzola i sur., 2013).

Dodatak cinka od 50 mg dnevno (14 mg elementarnog cinka) može olakšati dobivanje na težini jer cink stimulira unos hrane te može smanjiti simptome anksioznosti i depresije (Walsh i sur., 2000; Katz i sur., 1987).

## 2.8. POREMEĆAJ RADA TIROIDNE ŽLIJEZDE U ANOREKSII NERVOZI

Tiroidna žlijezda – štitnjača, jedna je od najvećih endokrinih žlijezda, luči dva hormona – tiroksin ( $T_4$ ) i trijodtironin ( $T_3$ ). Ovi hormoni djeluju na metabolizam cijelog organizma te se funkcija tiroidne žlijezde ispituje njihovim određivanjem. 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 60 do 100 % iznad normalne vrijednosti. Lučenje tiroidnih hormona nadzire ponajprije TSH kojeg luči adenohipofiza. Od ukupne količine metaboličkih aktivnih hormona tiroidne žlijezde, 93 % čini  $T_4$ , a 7 %  $T_3$ , no gotovo se sav  $T_4$  u tkivima pretvori u  $T_3$  (Guyton i Hall, 2017; Štraus, 1992).

U pacijenata s AN su česti simptomi hipotireoze kao što su hipotermija, bradikardija, hipotenzija, suha koža i usporeni metabolizam. No unatoč niskim koncentracijama hormona u krvi, navedene abnormalnosti ne odgovaraju hipotireozu. Ova konstelacija hormona u AN odgovara netiroidnoj bolesti štitnjače (NTI, eng. *non-thyroid illness*). Ranije je korišten izraz „*euthyroid sick syndrome*“. Netiroidnu bolest štitnjače karakteriziraju različite abnormalnosti tiroidnih hormona u osoba koje imaju zdravu tiroidnu žlijezdu, a boluju od neke druge bolesti. Obilježava je niska koncentracija  $T_3$ , nisko normalna koncentracija  $T_4$ , nisko normalna ili umjereno snižena koncentracija TSH, kao i promijenjeni odgovor TSH na tireoliberin – hormon koji oslobađa tireotropin (TRH, eng. *thyrotropin releasing hormone*). Osnovni mehanizam kojim nastaje netiroidna bolest štitnjače je konverzija  $T_4$  u 3,3',5'-trijodtironin odnosno inaktivni reverzni oblik  $T_3$  ( $rT_3$ ) umjesto u aktivni  $T_3$ , dok izostanak porasta TSH kao odgovora na nisku razinu perifernih hormona tiroidne žlijezde ukazuje na dodatne poremećaje na razini osi hipotalamus – hipofiza. Promjene obaju hormona su uzrokovane smanjenom aktivnošću 5'-dejodinaze tip 1 što rezultira smanjenom pretvorbom  $T_4$  u  $T_3$ . Navedene promjene hormona su rezultat adaptacije organizma na stanje pothranjenosti i stresa te se ne smije krenuti s nadomjesnom primjenom hormona tiroidne žlijezde jer bi moglo doći do daljnjeg gubitka TM i pogoršavanja općeg stanja. Dakle, smatra se da netiroidna bolest ima kompenzatornu ulogu kod AN, odnosno funkciju zaštite organizma kao adaptivni proces ograničavanja katabolizma (Marčinko, 2013; Kaštelan i Koršić, 2004; Leslie i sur., 1978; Lawson i Klibanski, 2008; Croxson i Ibbertson, 1977; Solter, 2007).

Promjene u koncentracijama hormona su posljedica gladovanja, prvenstveno smanjenja ugljikohidrata te se javljaju i u neanoreksičnih pothranjenih osoba, čak i kod ljudi koji su gladovali nekoliko dana bez značajnog gubitka na TM te se nakon normalizacije prehrane vraćaju u normalu (Brambilla i sur., 2006). Slobodni  $T_3$  i  $T_4$  pozitivno koreliraju s ITM (Estour i sur., 2010). Leslie i suradnici su još davne 1978. ustvrdili da  $T_3$  linearno korelira s dobitkom na TM, no oni zaključuju da se svi parametri vezani uz tiroidnu žlijezdu povećavaju i/ili vraćaju u normalu nakon uvođenja hrane i dobitka na težini, osim  $T_4$ . Kako realimentacijom  $T_3$  raste, tako se koncentracija  $rT_3$  smanjuje (Lawson i Klibanski, 2008).

Neka istraživanja su pokazala korelaciju između smanjene aktivnosti tiroidne žlijezde i psiholoških poremećaja. Abnormalnosti tiroidne žlijezde u AN nestaju nakon uspostave pravilne prehrane, normalizacije dnevnog kalorijskog unosa i pokazano je da neki psihološki poremećaji zamijećeni kod oboljelih od AN kao što je perfekcionizam i opsesivno-kompulzivni poremećaj perzistiraju i nakon realimentacije te da treba isključiti uzročno posljedični učinak između hormonske i psihološke patologije (Brambilla i sur., 2006).

### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. ZADATAK

Cilj rada bio je istražiti učestalost i obilježja netiroidne bolesti štitnjače u djece i adolescenata s restriktivnim tipom AN.

Istraživanje je provedeno u suradnji s Centrom za poremećaje u jedenju djece i adolescenata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice Zagreb.

Postavljene su sljedeće hipoteze istraživanja:

1. Restriktivni tip AN uzrokuje promjene u funkciji tiroidne žlijezde koje se očituju kao netiroidna bolest štitnjače.
2. Usljed promjene u statusu hormona tiroidne žlijezde dolazi do promjene u statusu spolnih hormona (FSH, LH, E2).
3. Promjene u funkciji hormona tiroidne žlijezde su povezane s antropometrijskim parametrima u trenutku hospitalizacije.
4. Netiroidna bolest štitnjače utječe na ukupno trajanje amenoreje kao i na broj hospitalizacija.
5. Usljed promjene u statusu hormona tiroidne žlijezde dolazi do promjene u lipidnom statusu.

## 3.2. ISPITANICE I METODE

U istraživanje je bilo uključeno 183 djevojčice i djevojke koje su bile hospitalizirane na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu s dijagnozom AN. Provedena je opazajno retrospektivna studija na podacima koji su prikupljeni prospektivno od ispitanica. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### 3.2.1. Ispitanice

Dob hospitaliziranih ispitanica se kretala od 7 do 23 godine te im je dijagnoza postavljena prema važećim kriterijima za određeno vremensko razdoblje, odnosno prema kriterijima DSM-IV i DSM-V. Pacijentice su obično bile preporučene u Centar za poremećaje u jedenju od strane školskih zdravstveni službi zbog izostanka napredovanja u rastu i razvoju prema dijagramu rasta i TM za dob i spol ili nakon što je obitelj izravno stupila u kontakt s bolnicom.

### 3.2.2. Metode

Po prvom prijemu je proveden fizikalni pregled te je prikupljena detaljna povijest bolesti. Nijedna ispitanica nije imala povijest poremećaja u jedenju. 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. Idealna tjelesna masa je određena iz NHANES percentilnih krivulja za tjelesnu masu po dobi za djevojčice, a udio idealne tjelesne mase se računa prema sljedećoj jednadžbi:

$$\% IBW = (TM (kg) / IBW (kg)) \times 100$$

Potkožno masno tkivo je mjereno kaliperom na nadlaktici desne ruke s vanjske i unutarnje strane, kako bi se dobila vrijednost kožnog nabora iznad tricepsa (TSF) i prosječan opseg srednjeg dijela nadlaktice (MAC) te se pomoću tih vrijednosti izračuna prosječna vrijednost područja mišića srednjeg djela nadlaktice (AMC) prema sljedećoj jednadžbi:

$$AMC (mm) = MAC (cm) - [ 0,314 \times TSF (mm) ]$$

Isto tako se pratila godina pojave bolesti i trajanje bolesti u mjesecima, kao i TM prije bolesti te se gubitak kilograma od početka bolesti računa prema sljedećoj jednadžbi:

$$\% gubitka = [ (TM \text{ prije anoreksije} - TM) / TM \text{ prije anoreksije} ] \times 100$$

Nakon fizikalnog pregleda su uzeti uzorci krvi kako bi se isključila prisutnost neke somatske bolesti i kako bi se napravila procjena utjecaja gladovanja na metabolizam i funkciju svih organskih sustava. Tako su isključene somatske bolesti kao što su dijabetes tipa 1, celijakija, Crohnova bolest, hipotireoza, reumatoidni artritis, cistična fibroza, alergija na hranu i neuropsihijatrijski poremećaji. Analizom krvi su se određivali i elektroliti (Na, K, Cl, Ca, P, Mg) u laboratoriju bolnice prema standardnim metodama, kao i pH krvi, ukupni proteini, glukoza, Zn, Cu, feritin, transferin, trigliceridi, ukupni kolesterol, HDL, LDL, ureja, kreatinin, FSH, LH, E2 i konačno TSH, T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>.

Hormoni tiroidne žlijezde su određeni metodom ECLIA. Uzorak za analizu je serum ili plazma (heparin ili EDTA). Uzorak je stabilan 7 dana na 2 – 8 °C, 1 mjesec na -20°C. Referentni intervali za hormone tiroidne žlijezde su prikazani u **Tablici 2**.

**Tablica 2** Referentni intervali za promatrane hormone tiroidne žlijezde

Biokemijski parametri	Referentni interval (mIU/L)
TSH	0,4 – 4,0
T <sub>3</sub>	1,3 – 2,6
T <sub>4</sub>	58 – 161

TSH – tireotropin; T<sub>3</sub> – trijodtironin; T<sub>4</sub> – tiroksin

Podaci o nutritivnoj potpori su prikupljeni iz medicinske dokumentacije ispitanica. Prikupljeni su i podaci o vrsti enteralnog pripravka koji je korišten za ispitanice kod kojih je taj podatak bio dostupan, kao i kalorijska vrijednost primijenjena putem nutritivne potpore kroz 24 sata, zatim vrijeme trajanja nutritivne potpore u danima te jesu li ispitanice uz enteralni pripravak unosile bolničku hranu peroralno. Uza sve navedeno, bilježila se i duljina trajanja hospitalizacije. Za ispitanice koje su bile hospitalizirane više od jednog puta, uzet je u obzir samo podatak o duljini trajanja prve hospitalizacije te ukupan broj hospitalizacija. Dakle, za ove su se ispitanice prikupljeni podaci o hospitalizaciji odnosili na prvu hospitalizaciju.

### 3.2.3. Statistička obrada podataka

Obrada podataka je napravljena u programskom sustavu Statistica (12.0, StatSoft, SAD), uz odabranu razinu značajnosti  $p=0,05$ . Grafička obrada podataka je napravljena primjenom programa MS Office Excel (2010 Microsoft, SAD) i Statistica. Rezultati su izraženi kao srednja vrijednost uz prikaz standardne devijacije ( $\pm$  SD) te minimum i maksimum.

U analizi podataka su korišteni parametrijski i neparametrijski testovi. Korišten je t-test za zavisna odnosno nezavisna mjerenja. Za izračun korelacija numeričkih podataka korišten je Pearsonov test korelacije, a kada je raspodjela podataka značajno odstupala od normalne raspodjele, korišten je Spearmanov test korelacije. Za ispitivanje odnosa između više neovisnih parametara. Korišten je i Kruskal-Wallisov test.





## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1.1. Opće karakteristike ispitanica i karakteristike vezane uz hospitalizaciju i liječenje

Raspon starosne dobi u ispitivanom uzorku od 183 pacijentice koje su bile hospitalizirane u periodu od 2005. do 2015. godine bio je od 7 do 23 godine, prosječno  $14,8 \pm 2,5$  godina (**Tablica 3**). Dakle, najzastupljenije su 14-godišnjakinje što je u skladu s obzirom na to da prema drugim istraživanjima AN pogađa adolescentice i to najčešće u dobi od 14 godina (Herpertz-Dahlmann, 2014).

**Tablica 3** Karakteristike ispitanica vezane uz pojavu i liječenje AN

Karakteristike ispitanica	n	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum
Dob (godine)	183	14,8	2,5	7	23
Dob kod pojave bolesti (godine)	183	14,1	2,4	7	23
Trajanje bolesti (mjeseci)	183	12,8	13,9	0,7	108
Trajanje amenoreje (mjeseci)	100	7,4	7,7	0	48
Prva hospitalizacija (dana)	159	30,5	15,3	3	93
Nutritivna potpora (kcal/24h)	144	1162	484	250	2640
Trajanje nutritivne potpore (dana)	163	25,3	13,1	2	90

n – broj ispitanica; SD – standardna devijacija

Ipak, najmlađa pacijentica je imala 7 godina što iznimno zabrinjava. Incidencija ED kod djece dobi između 5 i 12 godina je u porastu te je nekoliko studija pokazalo da se najveći broj novooboljelih osoba nalazi u ovoj dobnoj skupini (Herpertz-Dahlmann, 2014).

Antropometrijski pokazatelji stanja uhranjenosti pacijentica s AN prikazani su u **tablici 4**. Indeks tjelesne mase ispitanica iznosi  $15,8 \pm 1,9$  kg/m<sup>2</sup>, a prosječan postotak idealne tjelesne mase  $77,7 \pm 9,9$  % što odgovara stanju teške pothranjenosti. Tjelesna masa ispitanica se kreće od 22,0 do 61,7 kg, prosječno  $42,4 \pm 6,9$  kg. S druge strane tjelesna masa ispitanica prije pojave bolesti se kretala od 25 do 96 kg, odnosno prosječno je iznosila  $55,3 \pm 10,7$  kg, uz prosječan gubitak  $21,8 \pm 9,8$  % tjelesne mase s najvećim gubitkom kilograma od čak 58,7 %.

**Tablica 4** Antropometrijski pokazatelji ispitanica s dijagnozom AN

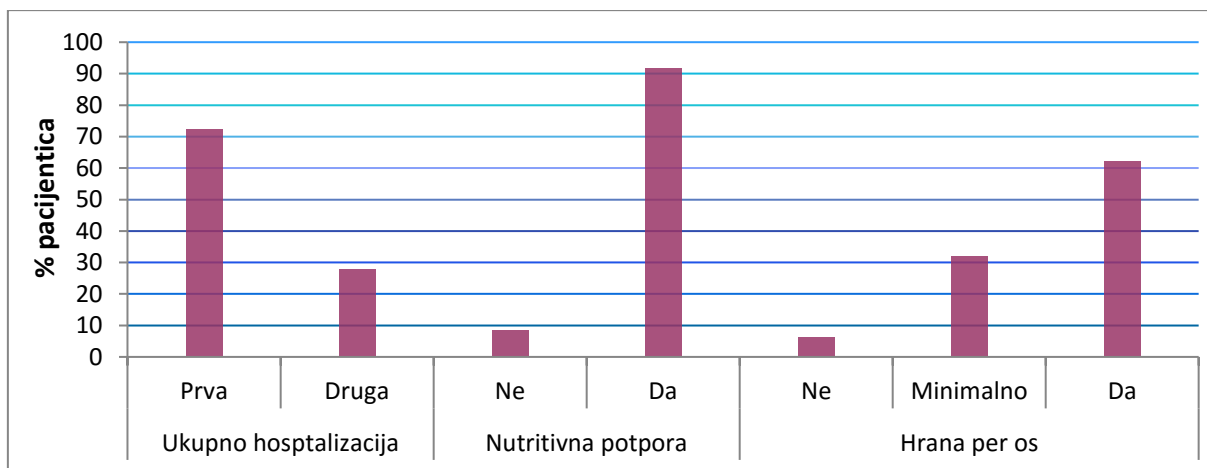
Antropometrijski parametri	n	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	183	15,8	1,9	11,3	20
TM	183	42,4	6,9	22	61,7
TM prije AN	176	55,3	10,7	25	96
% IBW	183	77,7	9,9	44,4	99,8
Gubitak TM (%)	177	21,7	9,9	0,26	58,7
TSF (mm)	80	4,4	3,4	0,3	29,0
MAC (mm)	86	20,1	2,2	15,0	25,0
AMC (mm)	164	9,8	9,6	-1,7	24,4

n – broj ispitanica; SD – standardna devijacija; % IBW – postotak idealne tjelesne mase; TM – tjelesna masa; TSF – kožni nabor tricepsa; MAC – prosječni opseg srednjeg dijela nadlaktice; AMC – prosječna vrijednost mišića nadlaktice

Uglavnom se na temelju vrijednosti ITM-a određuje da li je potrebna hospitalizacija. Ograničenje Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*) za hospitalizaciju je ITM manji od 16 kg/m<sup>2</sup> (Estour i sur., 2010).

U prosjeku su oboljele od AN imale dijagnozu bolesti 12,8 ± 13,9 mjeseci, a 108 mjeseci je najduže trajanje bolesti koje je zabilježeno. Prva hospitalizacija je trajala prosječno 30,5 ± 15,3 dana, a 72,3 % ispitanica je bilo hospitalizirano samo jednom (**Tablica 3; Slika 4**).

**Slika 4** prikazuje da je većina pacijentica (91,7 %) primala nutritivnu potporu i visokokalorične napitke (većinom Ensure), prosječno 25,3 ± 13,1 dan te su dnevno prosječno putem nutritivne potpore unosile 1162 ± 484 kcal (**Tablica 3**). Uobičajenu bolničku hranu *per os* je uzimalo 62 % ispitanica, dok je ukupno 38 % potpuno odbijalo obroke ili minimalno uzimalo bolničku hranu. Iz ovih podataka se može zaključiti kako je 62 % ispitanica surađivalo s timom koji se brinuo za njihov fizički oporavak i djelomično ukazuje na njihovu spremnost za oporavkom. Ipak, kod preostalih 38 % pacijentica želja za oporavkom izostaje. No, istraživanja pokazuju da pojedinci koji u početku odbijaju liječenje, s vremenom mijenjaju emocije i pogled na bolest. Postupno razvijaju percepciju o negativnim aspektima bolesti zajedno sa željom za oporavak. Obitelj, prijatelji, grupe za samopomoć te centri za poremećaje u jedenju često mogu olakšati ovaj proces (Goldner, 1989).

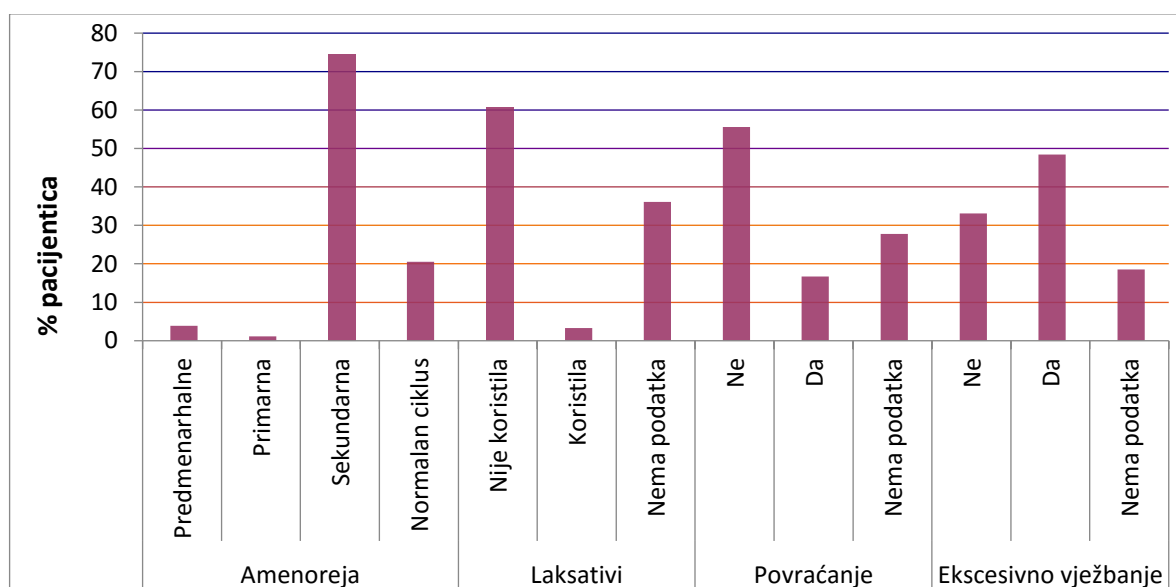


**Slika 4** Udjeli ispitanica prema broju hospitalizacija, nutritivnoj potpori i konzumaciji hrane *per os* (N=183)

Što se tiče amenoreje i menstrualnog ciklusa (**Slika 5**), najviše ispitanica je imalo sekundarnu amenoreju (74,4 %). Onih s normalnim menstrualnim ciklusom je bilo 20,6 %, zatim slijede predmenarhalne (3,9 %) i konačno ispitanice s primarnom amenorejom (1,1 %). Prosječno trajanje amenoreje je bilo  $7,4 \pm 7,7$  mjeseci (**Tablica 3**).

Menstrualne abnormalnosti nastaju zbog smanjenog lučenja gonadoliberina – hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH, eng. *gonadotropin-releasing hormone*). Lučenje GnRH ovisi o stresu, fizičkoj aktivnosti i TM te njegovo smanjeno lučenje dovodi do smanjenja LH i FSH (Kaštelan i Koršić, 2004). Uspostavljanje redovitih menstrualnih ciklusa je prioritet u liječenju AN jer deficit spolnih hormona ima negativne učinke, koji mogu biti ireverzibilni posebice ako se jave u ranoj adolescentskoj dobi kada se postiže vršak koštane mase te dolazi do zastoja u rastu. Normalizacija ciklusa i ponovno adekvatno lučenje GnRH se postiže tjelesnim oporavkom s odgovarajućim postotkom TM kao i uspostavom normalnog obrasca hranjenja (Žaja i sur., 2016; Silber, 1997). Gubitak od 10 do 15 % od normalne TM može odgoditi pubertet i menarhu kod prepubertetske AN. Amenoreja u AN je zaštitna fiziološka adaptacija za sprječavanje trudnoće. Težina pri kojoj žene s AN izgube menstruaciju se smatra ciljanom težinom za menstrualni oporavak (Usdan i sur., 2008; Lawson, 2008), odnosno ponovna pojava menstruacije kao znaka biološkog zdravlja u sekundarnoj amenoreji se može očekivati kada ITM dosegne raspon između 14. i 39. centile (Žaja i sur., 2016). Oboljele koje nemaju ustaljen menstrualni ciklus imaju veći rizik za razvoj osteopenije. Djelomični uzročnik slabe mineralizacije koštanog tkiva i gubitka koštane mase su niska

koncentracija estrogena i/ili povišena koncentracija kortizola, no rezultati biopsije kosti adolescenata s AN su pokazali da hormonska potpora može biti beskorisna ukoliko izostane oporavak TM. Ponovnim uspostavljanjem ciklusa, gustoća kostiju se povećava za 6 – 25 % (Dominguez i sur., 2007).



**Slika 5** Udjeli ispitanica prema prisutnosti amenoreje i prakticiranju dodatnih metoda usmjerenih na povećanje gubitka TM (N=183)

Od ispitanica za koje postoje podaci se može zaključiti da su ne tako rijetko pribjegavale metodama za kontrolu TM kao što je povraćanje (16,7 %, **Slika 5**). Kod pacijentica koje povraćaju treba svakodnevno pratiti acidobazni status i koncentraciju elektrolita u serumu zbog prijetće hipokalijemije (Žaja i sur., 2016).

Upotreba laksativa je povezana s duljim trajanjem bolesti, težom psihopatologijom i lošijim ishodom te je uobičajena među adolescentima s AN. Prepoznavanje oboljelih koji upotrebljavaju laksative je od kliničke važnosti zbog komplikacija koje idu uz njihovu zloupotrebu. Učestalost upotrebe laksativa u odrasloj populaciji oboljelih od AN je od 4 % do 28 % te je pokazano da se povećava s dobi, a ne zna se podatak za djecu i adolescente (Turner i sur., 2000). Učestalost korištenja laksativa dobiven anketiranjem kod djece i adolescenata oboljelih od AN u istraživanju Turnera i suradnika (2000) je bila 12 %, dok su

podaci analize urina pokazali da je učestalost veća (19 %) što ukazuje na lažne iskaze hospitaliziranih adolescenata. Daljnjim praćenjem ispitanika postotak pacijenata koji su zloupotrebjavali laksative se povećao na 32 %. Među pacijenticama u ovom istraživanju svega 3,3 % je koristilo laksative kao dodatnu mjeru za pomoć u gubitku TM (**Slika 5**).

Ekscesivno vježbanje u ovom istraživanju je provodilo 48,4 % ispitanica (**Slika 5**). Bavljenje natjecateljskim sportovima, treninzi snage i izdržljivosti prethode dijetama u više od polovice pacijenata s ED. Ekscesivni trening je jedan od najjačih prediktora lošeg ishoda liječenja od AN. Žene s ED su depresivnije i anksioznije te je moguće da je pretjerano vježbanje način na koji djevojke kompenziraju ili suzbijaju svoje emocionalno stanje. Također, vježbanje može reducirati bolne emocije te pomoći pri podizanju tjelesne temperature, koja je u pacijenata s AN smanjena. Liječenje u čijem je fokusu dobivanje na TM je manje uspješno kod oboljelih koji ekscesivno vježbaju jer debljanje može biti okidač za još veću anksioznost i kompenzatorno vježbanje (Peñas-Lledó i sur., 2002).

#### 4.1.2. Promjene u funkciji tiroidne žlijezde u svezi s hormonalnim i lipidnim profilom ispitanica

Disfunkcija tiroidne žlijezde je često uočena kod pacijenata oboljelih od AN, a isto je potvrđeno i na pacijenticama u ovom istraživanju. U usporedbi s referentnim intervalima za hormone tiroidne žlijezde (**Tablica 2**), netiroidna bolest štitnjače je utvrđena kod 98 od 157 pacijentica (62,4 %; **Tablica 5**), od toga 72 s restriktivnim tipom AN (73,5 %) i 26,5 % s bulimično-purgativnim tipom AN, čime je potvrđena glavna hipoteza istraživanja. Dobiveni rezultati upućuju na jasnu korelaciju hormona tiroidne žlijezde s endotipom AN – restriktivni tip AN, potvrđujući važnu ulogu izglednjivanja u poremećenoj aktivnosti tiroidne žlijezde kod AN. Netiroidnu bolest obilježava niska koncentracija T<sub>3</sub>, nisko normalna koncentracija T<sub>4</sub>, nisko normalna ili umjereno snižena koncentracija TSH.

**Tablica 5** Status hormona tiroidne žlijezde ispitanica s dijagnozom AN

Hormoni (mIU/L)	n	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum	Odstupanje n (%)
TSH	148	5,4	18,5	0,06	154,0	25 (16,9)
T <sub>3</sub>	157	1,17	0,43	0,60	2,80	98 (62,4)
T <sub>4</sub>	145	88,8	21,8	50,0	158,0	9 (6,2)

n – broj ispitanica; SD – standardna devijacija; TSH – tireotropin; T<sub>3</sub> – trijodtironin; T<sub>4</sub> – tiroksin

Rezultati ovog istraživanja potkrjepljuju literaturne navode; samo je kod 9 od 145 ispitanica razina T<sub>4</sub> izvan granica normalnoga, dok je povišen TSH utvrđen kod 25 od 148 pacijentica (16,9 %) (**Tablica 5**). Promijenjene koncentracije T<sub>4</sub> se mogu objasniti smanjenom funkcijom tiroidne žlijezde kod stanja pothranjenosti, dok se smanjena koncentracija T<sub>3</sub> objašnjava neadekvatnom konverzijom T<sub>4</sub> u T<sub>3</sub> uzrokovanom smanjenom aktivnošću 5'-dejodinaze tip 1, te je tako smanjena i dejodinacija T<sub>3</sub> u T<sub>2</sub>. Smatra se da je razlog ovim promjenama gladovanje, posebice nedostatak ugljikohidrata u prehrani (Moshang i sur., 1975; Brambilla i sur., 2006). Oporavak se postiže normalizacijom dnevnog kalorijskog unosa, oporavkom TM, a za normalnu dejodinacijsku aktivnost je potrebno između 50 i 100 g glukoze dnevno. Općenito je prihvaćeno mišljenje da smanjeno stvaranje T<sub>3</sub> tijekom gladovanja predstavlja



adaptacijski mehanizam kojim se ostvaruje smanjenje metaboličke potrošnje dušika, odnosno zaštita od katabolizma (Soltar, 2007). Povećano lučenje hormona tiroidne žlijezde povećava metabolizam glukoze u cijelom tijelu, a to stvara potrebu za povećanim lučenjem inzulina iz gušterače (Guyton i Hall, 2017). Ova činjenica može potvrditi kompenzacijsku ulogu smanjenog lučenja tiroidnih hormona kod AN, koju karakterizira smanjen unos glukoze te odgođeno lučenje inzulina. Netiroidna bolest štitnjače kod AN se ne liječi hormonima tiroidne žlijezde jer može doći do neželjenog gubitka tjelesne i mišićne mase. Kao adaptacijski mehanizam kod AN se još smanjuju razine gonadotropina, nadalje smanjuje se općenito metabolizam, a povećava lučenje kortizola koji stimulira glukoneogenezu i smanjuje periferno iskorištavanje glukoze (Warren, 2011).

Aktivnost osi hipotalamus – hipofiza – jajnik ovisi o odgovarajućoj energetskej zalihi čovjeka. Redukcija LH i FSH je zabilježena u životinja i ljudi nakon gladovanja te kod AN tijekom akutnog stanja bolesti. Smatra se da smanjena razina hormona leptina kod AN ograničava aktivnost osi hipotalamus – hipofiza – jajnik smanjujući sekreciju gonadotropina ne poticanjem GnRH te reducira aktivnost tiroidne žlijezde. No u radu Holtkamp i suradnika (2003) kod jako pothranjenih bolesnika s teškom slikom AN zbog dugotrajne neravnoteže energije ne dolazi do normalizacije razina LH i FSH unatoč porastu razina leptina. Normalizacija razine leptina nije dovoljna za ponovnu uspostavu menstrualnih ciklusa, već je potrebno duže razdoblje sa stabilnom TM bez deficita energije. Također, normalna razina tiroidnih hormona je jedan od bitnih faktora za indukciju ovulacije.

LH pozitivno korelira s ITM, a FSH s trajanjem bolesti te se dobivanjem na TM ovi hormoni vraćaju u normalu, kao i aktivnost tiroidne žlijezde (Śmiarowska i sur., 2014). Smanjene su i razine estradiola zbog smanjene stimulacije jajnika te se mijenja metabolizam estradiola zbog nedostatka masnog tkiva u kojem se testosteron pretvara u estradiol (Warren, 2011).

Hipotireoza se povezuje s hipogonadizmom, no djelovanje hormona tiroidne žlijezde se ne može pripisati nekoj specifičnoj funkciji već se prije radi o kombinaciji izravnih metaboličkih učinaka na gonade i poticajnih ili inhibicijskih povratnih učinaka koji preko hormona adenohipofize (FSH, LH) djeluju na kontrolu spolnih funkcija (Guyton i Hall, 2017).

**Tablica 6** Koeficijenti korelacija između spolnih hormona (FSH, LH, E2) i hormona tiroidne žlijezde kod ispitanica s AN

Hormoni tiroidne žlijezde	FSH	LH	E2
TSH	0,006	-0,129	-0,027
T <sub>3</sub>	0,407*	0,468*	0,282*
T <sub>4</sub>	0,218*	0,355*	0,035

Spearmanov koeficijent korelacije; \* označava statističku značajnost kod  $p < 0,05$ ; FSH – folikulostimulirajući hormon; LH – luteinizirajući hormon; E2 – estradiol; TSH – tireotropin; T<sub>3</sub> – trijodtironin; T<sub>4</sub> – tiroksin

Kod AN promjene u izlučivanju gonadotropina (FSH, LH) i estradiola su povezane s promjenama u tijelu. Niske koncentracije gonadotropina se povezuju s normalnim razinama TSH i niskim koncentracijama T<sub>4</sub> i T<sub>3</sub> (Wakeling i sur., 1979). Rezultati provedenog istraživanja govore u prilog tome s obzirom da nije utvrđena značajna povezanost TSH i spolnih hormona, dok postoji pozitivna korelacija između T<sub>3</sub> i FSH ( $r=0,407$ ), LH ( $r=0,486$ ) te estradiola ( $r=0,282$ ), kao i između T<sub>4</sub> i FSH ( $r=0,218$ ) i LH ( $r=0,355$ ), dok nema značajne povezanosti između estradiola i T<sub>4</sub> (**Tablica 6**). U istraživanju Aschettino-Manevitz i suradnika (2012) je također pokazana pozitivna korelacija razina T<sub>3</sub> i LH te estradiola. Smanjene razine FSH i LH su rezultat nedovoljne stimulacije TRH koji se očituje smanjenom sekrecijom TSH (Lundberg i sur., 1972).

U istraživanju Aschettino-Manevitz i suradnika (2012) je pokazano da T<sub>3</sub> kod adolescenata s AN značajno korelira s TM, ITM, % IBW te s % gubitkom TM, a potonje su pokazali i rezultati provedenog istraživanja. Postotak gubitka TM negativno korelira s T<sub>3</sub> ( $r= - 0,352$ ) i T<sub>4</sub> ( $r= - 0,230$ ). Ovo je razumljivo, s obzirom na to da s gubitkom TM padaju razine hormona tiroidne žlijezde.

U radu Śmiarowska i suradnika (2014) nije utvrđena korelacija između razine TSH i TM što objašnjavaju kao adaptacijski mehanizam ka smanjenju potrošnje energije, dok je u ovom radu utvrđena negativna statistički značajna korelacija ( $r= - 0,259$ ).

**Tablica 7** Koeficijenti korelacija između hormona tiroidne žlijezde i antropometrijskih parametara ispitanica s AN

Antropometrijski parametri	TSH	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
% IBW	-0,147	0,168	0,076
TM prije AN (kg)	-0,191*	-0,133	-0,107
% gubitka TM	0,015	-0,352*	-0,230*
Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	-0,164*	0,120	0,0486
TSF (mm)	-0,038	0,190	0,293*
MAC (mm)	-0,326*	0,303*	-0,020
TM (kg)	-0,259*	0,116	0,048

Spearmanov koeficijent korelacije; \* označava statističku značajnost kod  $p < 0,05$ ; TSH – tireotropin; T<sub>3</sub> – trijodtironin; T<sub>4</sub> – tiroksin; % IBW – postotak idealne tjelesne mase; TM – tjelesna masa; AN – anoreksija nervoza; TSF – kožni nabor tricepsa; MAC – prosječni opseg srednjeg dijela nadlaktice

U ovom istraživanju je još utvrđena pozitivna korelacija ( $r=0,303$ ) između vrijednosti MAC i koncentracije T<sub>3</sub> kao i između TSF i T<sub>4</sub> ( $p=0,293$ ) što je u skladu s očekivanim. Također je bilo za očekivati negativnu povezanost između ITM i statusa hormona tiroidne žlijezde. Ipak, slaba negativna korelacija je utvrđena između ITM i TSH ( $r = -0,164$ ).

**Tablica 8** Utjecaj broja hospitalizacije na hormone tiroidne žlijezde

Hormoni tiroidne žlijezde	Grupa 1	Grupa 2	t vrijednost	df	p	n Grupa 1	n Grupa 2	SD Grupa 1	SD Grupa 2
TSH	2,23	7,1	-1,18	125	0,24	32	95	1,7	22,9
T <sub>3</sub>	1,31	1,16	1,71	107	0,09	32	77	0,40	0,42
T <sub>4</sub>	98,95*	85,42*	3,02*	121*	0,003*	32*	91*	22,7*	21,5*

T-test za nezavisne varijable; Grupa 1 – 1 hospitalizacija; Grupa 2 – 2 i više hospitalizacije; \*označava statističku značajnost kod  $p < 0,05$ ; df – stupnjevi slobode; TSH – tireotropin; T<sub>3</sub> – trijodtironin; T<sub>4</sub> – tiroksin

Statistički je utvrđena razlika između broja hospitalizacije i razine hormona T<sub>4</sub> ( $p=0,003$ ). Pacijentice koje su bile hospitalizirane 2 i više puta su imale manje razine serumskog T<sub>4</sub>, ali i dalje u granici normalnih vrijednosti (**Tablica 8**). Dakle, pacijentice kod kojih je došlo do

relapsa bolesti te su ponovno hospitalizirane su imale manje razine T<sub>4</sub> (prosječno 98,95 mIU/L prema 85,42 mIU/L, p=0,0031).

Prijevremeni otpust liječenih pacijenata često rezultira medicinskim komplikacijama, lošijim ishodom bolesti i učestalo dovodi do ponovne hospitalizacije. Pacijenti s AN koji su otpušteni prije punog tjelesnog oporavka, odnosno pothranjeni pacijenti, budu ponovno hospitalizirani u 50 % slučajeva u usporedbi s 10 % onih koji su pri otpustu postigli 90 % preporučene TM za dob i visinu. U hospitaliziranih pacijenata oboljelih od AN koji su duže hospitalizirani i koji su više dobili na TM se javlja manje relapsa. Hospitalizacija oboljelih je dugotrajna, a nakon otpusta je nužna višegodišnja psihoterapija (Žaja i sur., 2016).

Suprotno četvrtoj hipotezi nije pronađena razlika u vrijednostima hormona tiroidne žlijezde prema trajanju amenoreje (Kruskal – Wallis test), a isti rezultat je vidljiv u radu Wakeling i suradnika (1979).

S obzirom na činjenicu da se svi parametri vezani uz tiroidnu žlijezdu povećavaju i/ili vraćaju u normalu nakon uvođenja hrane i prirasta TM, ovim istraživanjem nismo mogli doći do istog zaključka zbog nedostatka podataka o razinama tiroidnih hormona nakon realimentacije odnosno nutritivne potpore. Uspoređivao se status tiroidnih hormona s primanjem nutritivne potpore te nisu pronađene razlike. Također, nije pronađena korelacija unosa hrane kroz obroke i tiroidne funkcije.

**Tablica 9** Koeficijenti korelacije između hormona tiroidne žlijezde i lipidnog profila

Lipidni profil (mmol/L)	TSH	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>
Ukupni kolesterol	-0,032	0,015	0,14
Trigliceridi	-0,094	0,096	0,279*
HDL	0,025	-0,053	0,010
LDL	-0,033	-0,011	0,065

Pearsonov koeficijent korelacije; \* označava statističku značajnost kod p <0,05; TSH – tireotropin; T<sub>3</sub> – trijodtironin; T<sub>4</sub> – tiroksin; HDL – lipoprotein visoke gustoće; LDL – lipoprotein niske gustoće

Hormoni tiroidne žlijezde su uključeni u regulaciju metabolizma lipoproteina. U osoba s hipotireozom može doći do hiperkolesterolemije zbog smanjenog broja LDL receptora u jetri i jetrene lipaze što je pod regulacijom tiroidne žlijezde. Za očekivati je bilo kako će endokrinološki poremećaji poput niskih razina  $T_3$  i estradiola biti povezani s hiperkolesterolemijom, no rezultati istraživanja su kontradiktorni. Neke studije sugeriraju negativnu korelaciju lipidnog statusa s  $T_3$  ili da uopće ne koreliraju jednako kao i za estradiol (Žaja i sur., 2016; Ohwada i sur., 2006). Kod pacijentica s AN u ovom istraživanju jedina je značajna pozitivna povezanost utvrđena između razine  $T_4$  i triglicerida ( $r=0,279$ ; **Tablica 9**). U istraživanju Smorawińska i suradnika (2003) je pronađeno da kod 80% ispitanika postoji pozitivna poveznica između poremećaja metabolizma lipida i slobodnog  $T_4$  te da je disfunkcija tiroidne žlijezde bitan etiološki čimbenik poremećenog metabolizma lipida u AN.

**Tablica 10** Promjene u koncentraciji hormona tiroidne žlijezde obzirom na ekscesivno vježbanje

Hormoni tiroidne žlijezde	Grupa 1	Grupa 2	t vrijednost	df	p	n Grupa 1	n Grupa 2	SD Grupa 1	SD Grupa 2
TSH	1,93	2,72	-1,62	72	0,11	19	55	0,77	2,06
$T_3$	1,14	1,11	0,21	66	0,83	19	49	0,31	0,47
$T_4$	95,43*	82,6*	2,31*	73*	0,024*	19*	56*	21,77*	20,5*

T-test za nezavisne varijable; Grupa 1 – nisu pretjerano vježbale Grupa 2 – ekscesivno vježbanje; \*označava statističku značajnost kod  $p<0,05$ ; df – stupnjevi slobode; TSH – tireotropin;  $T_3$  – trijodtironin;  $T_4$  – tiroksin

Utvrđena je statistički značajna razlika u razini  $T_4$  i ekscesivnog vježbanja ( $p=0,024$ ). Pacijentice koje su ekscesivno vježbale (48,4 %; **Slika 5**) su imale manje vrijednosti u serumskim razinama  $T_4$ , ali u granicama referentnih vrijednosti (95,43 mIU/L prema 82,6 mIU/L) (**Tablica 10**). Ne postoje istraživanja koja uspoređuju učinak pretjeranog vježbanja na aktivnost tiroidne žlijezde kod AN.

Ovim istraživanjem se ispitala i poveznica između aktivnosti tiroidne žlijezde i ostalih kompenzatornih mjera sniženja TM, kao što je uporaba laksativa te samoizazvano povraćanje te nisu utvrđene značajne razlike.

## **5. ZAKLJUČCI**

Na osnovi rezultata istraživanja dobivenih u ovom radu prema zadanim hipotezama, mogu se donijeti zaključci navedeni u nastavku:

1. Hipoteza da restriktivni tip AN uzrokuje promjene u funkciji tiroidne žlijezde koje se očituju kao netiroidna bolest štitnjače je potvrđena.
  - Netiroidna bolest štitnjače, promatrana kao snižena vrijednost  $T_3$ , utvrđena je kod 62,4 % pacijentica s AN (98/157), od toga je 73,5 % s restriktivnim tipom AN.
2. Hipoteza da promjene u statusu hormona tiroidne žlijezde dovode do promjena u statusu spolnih hormona (FSH, LH, E2) je potvrđena.
  - Utvrđena je statistički značajna povezanosti između  $T_3$  s FSH ( $r=0,407$ ), LH ( $r=0,486$ ) i te estradiolom ( $r=0,282$ ).
3. Hipoteza da su promjene hormona tiroidne žlijezde povezane s antropometrijskim parametrima u trenutku hospitalizacije je potvrđena.
  - Utvrđeno je da % gubitka tjelesne mase značajno negativno korelira s  $T_3$  ( $r= - 0,352$ ) i  $T_4$  ( $r= - 0,230$ ).
  - Utvrđena je pozitivna korelacija između vrijednosti MAC i koncentracije  $T_3$  ( $r=0,303$ ) kao i značajna povezanost između TSF i  $T_4$  ( $r=0,293$ ) te negativna povezanost indeksa tjelesne mase i TSH ( $r= - 0,164$ ).
4. Hipoteza da netiroidna bolest štitnjače utječe na ukupno trajanje amenoreje nije potvrđena, dok je potvrđena povezanost sa ukupnim brojem hospitalizacija.
  - Utvrđena je razlika u razini  $T_4$  ( $p=0,003$ ) prema broju hospitalizacija. Pacijentice koje su bile hospitalizirane 2 i više puta su imale manje razine serumskog  $T_4$  (u granici normalnih vrijednosti).
5. Hipoteza da promjena u statusu hormona tiroidne žlijezde dovodi do promjene u lipidnom statusu je potvrđena.
  - Utvrđena je pozitivna korelacija između razina triglicerida i  $T_4$  ( $r=0,279$ ).

Dobiveni rezultati ukazuju na kompleksne metaboličke promjene kod oboljelih od AN. Ukoliko se uzme u obzir dob pacijentica s AN koje su obuhvaćene ovim istraživanjem jasno je kako je vremenski okvir za djelovanje u smislu liječenja i oporavka mali. Važno je što prije postići tjelesni oporavak i koliko je god moguće djelovati na sve metaboličke promjene koje

su primijećene, jer neke posljedice koje se mogu razviti su u ovoj dobi potencijalno ireverzibilne.





## **6. LITERATURA**

- Afzal NA, Addai S, Fagbemi A, Murch S, Thomson M, Heuschel R: Refeeding syndrome with enteral nutrition in children: a case report, literature review and clinical guidelines. *Clinical Nutrition*, 21(6): 515-520, 2002.
- Arsić A, Nikolić-Đurović M: Biološke osnove anoreksije nervoze. *Engrami*, 25: 1–2, 2003.
- Aschettino-Manevitz DL, Ornstein RM, Meyer Sterling W, Kohn N, Fisher M: Triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and metabolic rate in adolescents with eating disorders: Is there a correlation? *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 2012, 17(4): 252-258, 2012.
- Brambilla F, Santonastaso P, Caregaro L, Favaro A: Disorders of eating behavior: Correlation Between hypothalamo-pituitary–thyroid function and psychopathological aspects. *Psychoneuroendocrinology*, 31: 131-136, 2006.
- Bryant-Waugh R, Lask B: Eating disorders in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 36: 191-202, 1995.
- Bufano G, Bellini C, Cervellin G, Coscelli C: Enteral Nutrition in Anorexia Nervosa. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 14: 404-407, 1990.
- Cachelin FM, Maher BA: Is amenorrhea a critical criterion for anorexia nervosa ? *Journal of Psychosomatic Research*, 44: 435-440, 1998.
- Crisp AH, Hsu LKG, Harding B, Hartshorn J: Clinical features of anoexia nervosa. *Journal of Psychosomatic Research*, 24: 179-191, 1980.
- Crook MA, Hally V, Panteli JV: The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*, 17: 632-637, 2001.
- Croxson MS, Ibbertson HK: Low serum triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and hypothyroidism in anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 44(1): 167-174, 1977.
- Dodig-Ćurković K, Grgić M, Radić J, Ćurković Mario, Radić M, Pivac N, Mimica-Matanović S, Delalle M, Maršanić-Boričević V, Petek A, Benić D, Kovač V, Zebić P, Kralik K: *Psihopatologija dječje i adolescentne dobi*. Svjetla grada, Osijek, 2013.
- Dominguez J, Goodman L, Sen Gupta S, Mayer L, Fischer Etu S, Walsh BT, Wang J, Pierson R, Warren MP: Treatment of anorexia nervosa is associated with increases in bone mineral density, and recovery is a biphasic process involving both nutrition and return of menses. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86: 92-99, 2007.

- Eddy KT, Dorer DJ, Franko DL, Tahilani K, Thompson-Brenner H, Herzog DB: Diagnostic Crossover in Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa: Implications for DSM-V. *The American Journal of Psychiatry*, 165(2): 245-250, 2008.
- Ellen H: Eating disorders. A review and update. *The Western Journal of Medicine*, 157(6): 658-662, 1992.
- Estour E, Germain N, Diconne E, Frere D, Cottet-Emard J, Carrot G, Lang F, Galusca B: Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(5): 2203-2210, 2010.
- Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Welch SL: Risk factors for anorexia nervosa: three integrated case-control comparisons. *Archives of General Psychiatry*, 56(5): 468-476, 1999.
- Fairburn CG, Cooper Z: Eating disorders, DSM-V and clinical reality. *The British Journal of Psychiatry*, 198, 8-10, 2011.
- Fairburn CG, Harrison PJ: Eating disorders. Elsevier, 361(9355): 407–416, 2003.
- Gendall KA, Bulik CM: The Long Term Biological Consequences of Anorexia Nervosa. *Current Nutrition & Food Science*, 1, 87-96, 2005.
- Gentile MG: Enteral nutrition for feeding severely underfed patients with anorexia nervosa. *Nutrients*, 4: 1293-1303, 2012.
- Goldner E: Treatment refusal in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 8(3): 297-306, 1989.
- Gonçalves Jde A, Moreira EA, Trindade EB, Fiates GM: Eating disorders in childhood and adolescence. *Revista Paulista de Pediatria*, 31(1): 96-103, 2013.
- Guyton AC, Hall JE: Metabolički hormoni štitnjače. U *Medicinska fiziologija – udžbenik*, str: 951–956. Medicinska naklada, Zagreb, 2017.
- Herpertz-Dahlmann B: Adolescent eating disorders: Update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 24(1): 177-196, 2014.
- Hoek HW, van Hoeken D: Review of the Prevalence and Incidence of Eating Disorders. *International Journal of Eating Disorders*, 34(4): 383-396, 2003.
- Hofer M, Pozzi A, Joray M, Ott R, Hähni F, Leuenberger M, von Känel R, Stanga Z: Safe refeeding management of anorexia nervosa in patients: an evidence-based protocol. *Nutrition*, 30(5): 524-530, 2014.

- Holtkamp K, Mika C, Grzella I, Heer M, Pak H, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B: Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *Journal of Neural Transmission*, 110 (4): 427-435, 2003.
- Jagielska G, Kacperska I: Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatria Polska*, 30;51(2):205-218, 2017.
- Jurčić J: Razvojna dimenzija anoreksije i bulimije nervoze. *Medix*, 52, 2004.
- Jurčić Z, Juran A, Žaja Franulović O: Klinička ocjena pothranjenosti u anoreksiji nervoze. *Paediatrica Croatica*, 52(1): 91-101, 2008.
- Kaštelan D, Koršić M: Endokrinološki poremećaji u anoreksiji, *Medix*, 52, 2004.
- Katz RL, Keen CL, Litt IF, Hurley LS, Kellams-Harrison KM, Glader LJ: Zinc deficiency in anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health Care*, 8(5): 400-406, 1987.
- Knez R, Pokrajac-Bulian A, Peršić M: Epidemiologija poremećaja hranjenja u djece i adolescenata. *Paediatrica Croatica*, 52: 111-115, 2008.
- Kohn MR, Madden S, Clarke SD: Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Current Opinion in Pediatrics*, 23(4): 390-394, 2011.
- Koleček S, Hojsak I, Niseteo T: *Prehrana u općoj i kliničkoj pedijatriji*. Medicinska naklada, Zagreb, 2017.
- Krznarić Ž, Vranešić D: Enteralna prehrana u kliničkoj praksi i primjena kod anoreksije nervoze. *Medix*, 52: 61-63, 2004.
- Krznarić Ž: Klinička prehrana danas. *Medicus*, 17(1): 65-70, 2008.
- Lawson EA, Klibanski A: Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Endocrinology and Metabolism*, 4(7): 407-414, 2008.
- Lazarević J, Batinić B, Vukosavljević Gvozden T: Faktori rizika za nastanak anoreksije nervoze. *Psihološka istraživanja*, 16(2): 221-233, 2013.
- Leslie RDG, Isaacs AJ, J Gomez J, Raggatt PR, Bayliss R: Hypothalamo-pituitary-thyroid function in anorexia nervosa: influence of weight gain. *British Medical Journal*, 2: 526-528, 1978.
- Lundberg PO, Wklinder J, Werner I, Wide L: Effects of Thyrotrophin-Releasing Hormone on Plasma Levels of TSH, FSH, LH and GH in Anorexia Nervosa. *European Journal of Clinical Investigation*, 2: 150-153, 1972.

- Mahnik-Miloš M: Bolničko liječenje anoreksije i bulimije. *Medix*, 52, 2004.
- Marčinko D: *Poremećaji hranjenja. Od razumijevanja do liječenja*. Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
- Mårild K, Størdal K, Bulik CM, Rewers M, Ekbohm A, Liu E2, Ludvigsson JF: Celiac Disease and Anorexia Nervosa: A Nationwide Study. *Pediatrics*, 139(5): e20164367, 2017.
- Marzola E, Nasser JA, Hashim SA, Shih PB, Kaye WH: Nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: review of the literature and implications for treatment. *BMC Psychiatry*. 13: 290, 2013.
- Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J, Travis J: Refeeding syndrome – awareness, prevention and management. *Head & Neck Oncology*, 1:4, 2009.
- Meštrović A. Poremećaji hranjenja. Vodič za otkrivanje, razumijevanje i traženje pomoći. Zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, 2014.
- Mitchell JE, Cook-Myers T, Wonderlich SA: Diagnostic Criteria for Anorexia Nervosa: Looking Ahead to DSM-V. *International Journal of Eating Disorders*, 37: S95-S97, 2005.
- Morris J, Twaddle S: Anorexia nervosa (review). *BMJ*, 334: 894-898, 2007.
- Moshang T Jr, Parks JS, Baker L, Vaidya V, Utiger RD, Bongiovanni AM, Snyder PJ: Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 40(3): 470-473, 1975.
- Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K. Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 39: 598-601, 2006.
- Peñas-Lledó E, Vaz Leal FJ, Waller G: Excessive exercise in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Relation to eating characteristics and general psychopathology. *International Journal of Eating Disorders*, 31 (4): 361-482, 2002.
- Pokrajac-Bulian A, Živčić–Bećirević I, Vukmanović S, Forbes G: Nezadovoljstvo tjelesnim izgledom i navike hranjenja kod studentica i njihovih majki. *Psihologijske teme*, 14(1): 57-70, 2005.
- Robb AS, Silber TJ, Orrell-Valente JK, Valadez-Meltzer A, Ellis N, Dadson MJ, Chatoor I: Supplemental nocturnal nasogastric refeeding for better short-term outcome in hospitalized adolescent girls with anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 159(8): 1347-1353, 2002.
- Sambol K, Cikač T: Anoreksija i bulimija nervoza – rano otkrivanje i liječenje u obiteljskoj medicini. *Medicus*, 24(2): 165-171, 2015.

- Silber TJ: Resumption of menses in anorexia nervosa: New research findings and their clinical implications. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine Journal*, 51(1): 14-15, 1997.
- Šmiarowska M, Safranow K, Dziedziejko V, Bialecka M, Koziotek M, Samochowicz J: Association of plasma hormones, nutritional status, and stressful life events in anorexia nervosa patients. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 6(68): 162-171, 2014.
- Smorawińska A, Korman E, Rajewski A, Karlik A: Thyroid function and lipid metabolism in patients with anorexia nervosa. *Psychiatria Polska*, 37(1): 39-46, 2003.
- Solter M: *Bolesti štitnjače – klinička tireoideologija*. Medicinska naklada, Zagreb, 2007.
- Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, Grimble RF, Shenkin A, Allison SP, Lobo DN: Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62: 687-694, 2008.
- 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. *The International Journal of Eating Disorders*, 22(4): 339-360, 1997.
- Škoro Petranović V, Žaja O, Banjari I: Pokazatelji uhranjenosti i nutritivna potpora adolescentica. *Hrana u zdravlju i bolesti, znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku*, 3(2): 63-70, 2014.
- Štraus B: *Medicinska biokemija*. Medicinska naklada, Zagreb, 1992.
- Topalović Z. Značajke i nepravilnosti menstrualnog ciklusa. *Medicus*, 19(1): 19-25, 2010.
- Trivunčić S: Validacija inventara poremećaja hranjenja i skale stavova prema hranjenju. *Diplomski rad*. Filozofski fakultet, Sveučilište u Rijeci, Rijeka 1998.
- Turner J, Batik M, Palmer LJ, Forbes D, McDermott BM: Detection and importance of laxative use in adolescents with anorexia nervosa. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(3): 378-385, 2000.
- Usdan LS, Khaodhilar L, Apovian CM: The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocrine Practice*, 14(8): 1055-1063, 2008.
- Vidović V, Jureša V, Marković J, Nemčić-Moro J: Dieting behavior and eating attitudes in Croatian female adolescents. *Collegium Antropologicum*, 20: 337-343, 1996.

- Vidović V. *Anoreksija i bulimija: psihodinamski pogled na uzroke i posljedice bitke protiv tijela u adolescenata*. 4P, Zagreb, 1998.
- Vidović V: Poremećaji hranjenja i jedenja u ranoj dojenačkoj dobi, djetinjstvu i adolescenciji. *Medicus*, 18(2): 185-191, 2009.
- 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. *Psychological Medicine*, 9: 265-272, 1979.
- Walsh JME, Wheat ME, Freund K: Detection, evaluation, and treatment of eating disorders: The role of the primary care physician. *Journal of General Internal Medicine*, 15(8): 557-590. 2000.
- Walter H, Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K: Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 161: 2215-2221, 2004.
- Warren MP: Endocrine manifestations of eating disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96: 333-343, 2011.
- Žaja O, Stipančić G, Jureša V: *Debljina i poremećaji u jedenju – Lice i naličje istog problema*. Medicinska naklada, Zagreb, 2016.





