

ORGANSKI UZROCI ANOREKSIIJE (ANOREKSIIJA KAO SIMPTOM)

MLADEN PERŠIĆ, GORAN PALČEVSKI*

Riječ anoreksija potiče od grčkih riječi an (ne) i orexis (glad, apetit) što u izravnom prijevodu na hrvatski jezik znači nedostatak apetita. Anoreksija kao pojam, u uobičajenom je govoru vezana uz bolest anoreksija nervozu. Međutim, radi se o vrlo čestom i nerijetko prvom simptomu niza organskih bolesti. Patofiziologija osjećaja za glad i sitost je vrlo složena, međusobno povezana nizom neurotransmitera i hormona, pri čemu se svi ti impulsi prezentiraju centru za glad i sitost smještenih u hipotalamusu. Niz poremećaja složenih mehanizama kontrole osjećaja gladi razlogom su pojave organskog uzroka anoreksije, što je u radu i prikazano.

Deskriptori: ANOREKSIIJA, BOLEST, DJECA

UVOD

Anoreksija dolazi od grčkih riječi an (ne) i orexis (glad, apetit) što bi u našem jeziku odgovaralo pojmu nedostatak apetita. Kod spominjanja anoreksija uobičajeno je da pomislimo na psihički poremećaj anoreksiju nervozu. Međutim, radi se o simptomu koji je prisutan u nizu "organskih" bolesti pa stoga i vrlo važnom u njihovom prepoznavanju. Iako nespecifičan, on je posebice u djece nerijetko prvi simptom niza bolesti. Iz tog razloga prije nego simptom "pretvorimo" u psihogenu bolest treba se zapitati da li nas on upozorava na neku drugu "organsku" bolest. U ovom će radu biti opisan simptom anoreksije kao diferencijalno dijagnostički znak raznih bolesti.

REGULACIJA UZIMANJA HRANE

Za uredan rast i razvoj djeteta, kao i održavanju adekvatne tjelesne mase u odraslih, neophodan je adekvatan unos energije putem hrane koji treba biti u stalnoj ravnoteži s potrošnjom energije. S obzirom da su omjeri bjelančevine, ugljikohidrata, masti, minerala i vitamina ra-

zličiti u različitim vrstama hrane, unos hrane treba biti uravnotežen s ciljem da svi dijelovi ljudskog organizma budu opskrbljeni potrebnim tvarima. Ako je taj odnos poremećen u smislu slabijeg unosa hranjivih tvari, odnosno smanjenom količinom potrebne energije dolazi do smanjivanja tjelesne mase. Uzroci tog pojavi su različiti i u situacijama kad dolazi do mršavljenja treba se na vrijeme zapitati što je to uzrok (Tablica 1).

Prilikom mršavljenja ili pojačane potrebe za energijom u organizmu postoje fiziološki mehanizmi koji zamjećuju promjene u energijskoj ravnoteži i potiču čovjeka da potraži izvor hrane. Za to postoji više kratkoročnih i dugoročnih nadzornih sustava koji reguliraju ne samo unos hrane, nego i potrošnju, kao i količinu pohranjene energije (1, 2).

Nekoliko hipotalamičnih živčanih centara sudjeluje u regulaciji unosa hrane. Lateralne jezgre hipotalamusa djeluju kao centar za hranjenje, pa podražavanje tog područja uzrokuje apetit - želju za hranom. Bilo koji uzrok koji dovodi do uništenja ili supresije tog centra uzrokuje anoreksiju - gubitak želje za hranom, što posljedično dovodi do gubitka tjelesne mase i svih posljedica koja ona dovodi. Ventromedijalne jezgre hipotalamusa djeluju kao centar za sitost. Važnu ulogu u regulaciji uzimanja hrane imaju i pa-

raventrikularne, dorzomedijalne i arkuate jezgre hipotalamusa. Hipotalamičke žlijezde utječu i na lučenje različitih hormona važnih za održavanje energijske ravnoteže i metabolizma poput hormona štitnjače, nadbubrega ili gušterače (1).

Povezanost probavnog sustava i hipotalamusa, odnosno centara za ravnotežu uzimanja hrane je konstantna, vrlo intenzivna i u međuovisnosti. Hipotalamus prima živčane signale iz probavnog sustava koji ga informiraju o ispunjenosti želuca, kemijske signale iz krvi (glukoza, aminokiseline, masne kiseline) koje dovode do osjećaja sitosti. Dalje, hipotalamus dobiva signale od probavnih hormona i hormona koje izlučuje masno tkivo, te signale iz moždane kore (vid, miris, okus) koji utječu na ponašanje pri hranjenju.

Centri za hranjenje i sitost u hipotalamusu imaju niz receptora za neurotransmitere i hormone koji nadziru ponašanje pri hranjenju. Njih dijelimo na oreksigenične tvari koje potiču hranjenje (na primjer: neuropeptid Y, endorfini, aminokiseline, kortizol i druge), te na anoreksigenične tvari koje koče apetit (na primjer: hormon koji stimulira melanocite, leptin, serotonin, noradrenalin, inzulin, peptid sličan glukagonu, kolecistokinin, hormon koji oslobađa kortikotropin, prijelis reguliran kokainom i

*Klinika za dječje bolesti
Klinički bolnički centar Rijeka

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Mladen Peršić
Klinika za dječje bolesti, KBC Rijeka
51000 Rijeka, Istarska 43

Tablica 1.
Uzroci gubitka na tjelesnoj masi

Table 1
The causes of weight loss

Maligne bolesti (tumori i leukemije)
Endokrine i metaboličke bolesti
- Hipertireoza
- Diabetes mellitus
- Feokromocitom
- Adrenalna insuficijencija
Gastrointestinalne bolesti
- Malapsorpcija (glutenska enteropatija upalne bolesti crijeva - M. Crohn)
- Kongenitalne malformacije
- Perniciozna anemija
Kardijalne bolesti
- Prirodne ili stečene srčane greške
- Kronična ishemija
Respiratorne bolesti
- Mukoviscidoza
- Kronična obstruktivna plućna bolest
Kronična bubrežna insuficijencija
Reumatološke bolesti (bolesti vezivnog tkiva)
Infekcije
- Primarne imunodeficijencije
- Stečene imunodeficijencije (HIV)
- Infestacija parazitima
- Tuberkuloza
- Subakutni bakterijski endokarditis
Lijekovi
- Antibiotici
- Nesteroidni antireumatici
- Drugi lijekovi
Bolesti usta i zuba
Neurološke bolesti
- Neurorazvojne bolesti
- Neuromišićne bolesti
- Parkinsonova bolest
Psihijatrijske bolesti
- Poremećaj hranjenja (anorexia nervoza, Bulimia nervoza)
- Pojačana aktivnost ili vježbanje
- Alkoholizam
- Depresija
Nepoznatog uzroka

Modificirano po Reife CM u Harrison - Principles of internal medicine (4)

amfetaminom, peptid YY) (3). Živčani centri na višoj razini od hipotalamusa imaju važnu ulogu u nadzoru hranjenja, osobito u kontroli apetita (amigdala i prefrontalni korteks) (1, 2).

Osim što možemo podijeliti neurotransmitere i hormone koji utječu na centar za hranjenje i sitost u hipotalamusu, razlikujemo čimbenike koji reguliraju količinu unesene hrane. Njih dijelimo na one za *kratkoročnu regulaciju* (ispunjenost probavnog sustava inhibira unos hrane, hormonalni čimbenici probavnog sustava - kolecistokinin, Peptid YY, smanjuju uzimanje hrane, dok probavni hormon grelin potiče uzimanje hrane) i na one koji utječu na *srednjoročnu i dugoročnu regulaciju* uzimanja hrane (nivo glukoze, aminokiselina i lipida u krvi, tjelesna temperatura te niz hormona iz masnog tkiva) (2).

U zaključku bi rekli da u slučajevima kad energijske zalihe u tijelu postanu manje od normalnih, hipotalamični centri za hranjenje i ostali dijelovi mozga postanu aktivni što u čovjeka izaziva osjet gladi. S druge strane, kada su energijske zalihe obilne, čovjek gubi osjećaj gladi i postaje sit (1-3). Ako ova znanja pretočimo u praksu jasno je da niz bolesti može dovesti do poremećaja u uzimanju hrane, te da je anoreksija (gubitak apetita) jedan od važnih simptoma u stanjima gubitka tjelesne mase.

STANJA VEZANA UZ GUBITAK TJELESNE MASE

Kod svakog stanja vezanog uz gubitak tjelesne mase anamneza mora biti detaljna, a pregled bolesnika potpun. Anamnezom se uključuju pitanja o količini unesene hrane pri čemu se ne smije zanemariti i način pripremanja, vrijeme uzimanja te kvaliteta hrane. Svaki od ovih "detalja" može biti važna karika u postavljanju etiologije poremećaja uzimanja hrane. Vrlo je važan podatak o dinamici prirasta na tjelesnoj masi u djece, odnosno o održavanju iste u odraslih, te vrijeme proteklo od početka gubitka ili zastoja tjelesne mase.

Pad tjelesne mase od 5% u periodu od 6 do 12 mjeseci, kod do tada zdrave osobe, nastale zbog gubitka apetita (anoreksije) zahtjeva hitnu procjenu uzroka tog stanja (4). Anoreksija se javlja kao prateći simptom sistemnih bolesti - tijekom upalnih stanja i malignih bolesti, jatrogeno kod uzimanja niza lijekova ili neadekvatnih dijeta, te kao jedan od

Tablica 2.
Gubitak na tjelesnoj masi

Table 2
The weight loss

Smanjen unos kalorija
Povećan gubitak kalorija
Gubitak kalorija
- povišenjem bazalnog metabolizma (hipertireoza...)
- urinom (diabetes mellitus...)
- stolicom (malapsorpcijski sindrom, M. Crohn...)
- povraćanjem (bulimija...)
- pretjeranim vježbanjem

osnovnih simptoma depresije ili psihogeno uzrokovanih poremećaja hranjenja tipa anoreksije nervoze (5).

Gubitak tjelesne mase može nastati zbog smanjenog unosa, ali i povećanog gubitka kalorija (urinom, stolicom, povišenjem bazalnog metabolizma, povraćanjem ili pretjeranim vježbanjem) (Tablica 2). Osim toga gubitak tjelesne mase može biti *nenamjeran* uz smanjen ili povišen apetit i *namjeran* kada se provodi dijeta zbog debljine ili je ona posljedica psihogenih bolesti.

NENAMJERNI GUBITAK TJELESNE MASE S POJAČANIM APETITOM

Kao najvažnije i/ili najčešće bolesti kod kojih dolazi do nenamjernog gubitka tjelesne mase uz održani ili pojačani apetit spadaju hipertireoza, nekontrolirani dijabetes mellitus, neki oblici malapsorpcijskog sindroma i feokromocitom.

Hipertireoza

U bolesnika s pojačanom funkcijom štitne žlijezde dolazi, u početku, do vrlo nespecifičnih smetnji kao posljedica pojačanog lučenja tiroidnih hormona. Smetnje se javljaju postupno: pojačanom razdražljivošću, emocionalnom labilnošću, nervozom, znojenjem, te u kontekstu ovog rada *pojačanim apetitom*, ali i *postupnim gubitkom tjelesne mase*. Prolijevaste stolice mogu upućivati i na bolesti malapsorpcije. Međutim kliničkim pregledom (tahikardija, povišen sistolički tlak, topli i vlažna koža, a kasnije povećanje štitne žlijezde i eventualno egzoftalmus), može se postaviti adekvatno

tna dijagnoza koju i laboratorijski potvrđujemo (5, 6). U starijih se osoba može javiti samo simptom anoreksije kao znak latentne hipertireoze.

Feokromocitom

U djece rijedak tumor kromafinih stanica srži nadbubrežne žlijezde, koji se nerijetko javlja u sklopu raznih sindroma (neurofibromatoza, Hippel-Lindauova angiomatoza, tuberozna skleroza, Sturge-Weber sy.) (6). Simptomi nastaju kao posljedica pojačane sekrecije kateholamina iz tumora. Osnovni i dominantni simptomi su paroksizmi povišenja tlaka praćenih glavoboljom, tahikardijom i profuznim znojenjem... Zbog povišene adrenergijske aktivnosti i povišenog bazalnog metabolizma u ovih bolesnika je nerijetko apetit ili dobar ili pojačan, međutim postupno dolazi do gubitka na tjelesnoj masi. U odnosu na tipične simptome ove smetnje u početku ne dominiraju i često se ne uoče.

Dijabetes mellitus

Dijabetes mellitus u dječjoj je dobi sve češća bolest koja najčešće i počinje tipičnim trijasom pojačanog apetita i žeđi, učestalim mokrenjem i gubitkom na tjelesnoj masi. Potonji nerijetko predstavlja najizraženiji simptom. U kasnijem tijeku bolesti gubitak na tjelesnoj masi ili neadekvatni rast i razvoj djeteta posljedica je loše kontrole bolesti. Ona može biti i posljedica udruženosti s glutenskom enteropatijom što se dešava u 5-8% bolesnika sa šećernom bolesti, što adekvatnim skriningom na celijakiju treba otkloniti.

Malapsorpcijski sindrom

U sindromu malapsorpcije dominantni je simptom gubitak tjelesne mase. On može biti posljedica neadekvatne apsorpcije hrane zbog oštećenja sluznice crijeva, odnosno smanjenja apsorptivne površine crijeva, kao što su kronični proljevi u sklopu glutenske enteropatije ili upalne bolesti crijeva. U tih bolesnika apetit može biti u početku i pojačan, ali je kasnije zbog niza drugih elemenata (hipovitaminoze, bolovi u trbuhu...) uglavnom smanjen, pa *anoreksija* predstavlja

jedan od osnovnih uzroka daljnjeg pada tjelesne mase. U drugoj skupini bolesti malapsorpcijskog sindroma dominira maldigestija zbog smanjenja enzima gušterače (mukoviscidoza) ili enzima čestkaste prevlake sluznice tankog crijeva (disaharidaze). U njih je apetit povećan, ali se tjelesna masa smanjuje. Tijekom kasnije faze bolesti, kao i u prethodnoj grupi, može se pojaviti *anoreksija* kao dominantni znak bolesti.

NENAMJERNI GUBITAK TJELESNE TEŽINE SA SMANJENIM APETITOM

Tu ubrajamo: maligne i sistemske bolesti, bolesti probavnog sustava, stečene ili primarne imunodeficijencije, te kronične bolesti. U oboljelih od tih bolesti *anoreksija* je dominantni simptom.

Maligne bolesti

Najčešće se pojam anoreksije i organskih bolesti spominje upravo u kontekstu malignih bolesti. Činjenica je da je gubitak tjelesne mase u ovih bolesnika nerijetko osnovni simptom, a vezan je uz oslabljeni apetit, odnosno anoreksiju. Tako se spominje da više od trećine bolesnika s malignom bolesti imaju kao vodeći simptom bolesti *anoreksiju*. Uz to povećani gubitak energije posljedica je povećanog stvaranja citokina (IL-6, TNF-alfa...) što ima za posljedicu povišen katabolizam i gubitak tjelesne mase (7, 8). Tijekom liječenja kemo i radioterapija za popratne posljedice često imaju vrlo izražene simptome mučnine, povraćanja i posljedično tome *anoreksiju*. Gubitak se tjelesne mase u bolesnika s tumorskom bolesti očituje neravnomjernim gubitkom tjelesne mase, hipoproteinemijom i gubitkom mišićne mase koji čine osnove takozvane tumorske kaheksije.

Iako su *anoreksija* i gubitak tjelesne mase prisutni kao prvi, naizgled, nespecifični simptomi, na ove se znakove ne obaziremo dovoljno brzo. Prema nekim istraživanjima više od 50% bolesnika s malignom bolesti kod postavljanja dijagnoze ima tjelesnu težinu ispod normalne. Posljedica toga je daleko veći mortalitet u bolesnika koji su početkom liječenja imali gubitak tjelesne mase viši od 5%. Konačno, podatak da 1% bolesnika s

malignom bolesti umire zbog kaheksije, dovoljno govori o potrebi brze dijagnoze i liječenje u slučaju pojave anoreksije i/ili gubitka na tjelesnoj masi (8).

HIV infekcije

Bolesti sekundarne imunodeficijencije sve su češće i u dječjoj dobi. Jedan od simptoma na početku bolesti, ali svakako u njenom tijeku, je *anoreksija* i gubitak tjelesne mase. Česte infekcije, šarolika terapija sa često posljedičnom malapsorpcijom, razlogom su anoreksije koja povećava gubitak tjelesne mase i smanjuje šanse za oporavak u ovih bolesnika.

Bolesti probavnog sustava

Bolesti probavnog sustava primjer su neadekvatnog unošenja hrane, znakovna pothranjenosti i svih simptoma gubitka tjelesne mase. *Anoreksija* je vrlo čest primarni simptom koji može biti prisutan, barem u početku bolesti, kao samostalni simptom. Tako se *anoreksija* javlja kao prodromalni stadij akutne ili kronične bolesti jetre - često kod anikteričnog hepatitisa i u bolesnika sa cirozom kao posljedica kronične kolestaze (5). Osim anoreksije koja je prateći simptom svih kroničnih bolesti probavnog sustava i/ili jetre, važni su i drugi uzroci zbog kojih imamo slabije mogućnosti unošenja hrane. To su disfagija, brzi osjećaj sitosti, poremećaji motiliteta probavnog sustava, bolova u trbuhu kao najčešćeg simptoma bolesti probavnog sustava te povraćanje i/ili regurgitacija.

Uz ove, u kroničnih se bolesnika nadovezuju simptomi hipovitaminoza i/ili nedostatka mikroelemenata (željezo, cink, selen...) koji dodatno smanjuju apetit i dovode do gubitka tjelesne mase. U dječjoj bi dobi izdvojili kronične bolesti koje ako su neodgovarajuće liječene dovode do teških nutritivnih poremećaja koji mogu završiti i letalno. To su mukoviscidoza, ciroza jetre, glutenska enteropatija i kronične upalne bolesti crijeva posebice M. Crohn.

Kronične bolesti

Kronične bolesti bilo kojeg sustava vremenom uzrokuju više ili manje izraženu anoreksiju uz gubitak tjelesne mase. Kronične bolesti pluća (u djece najčešće spominjemo mukoviscidozu) imaju povećani metabolički zahtjev zbog otežanog i/ili ubrzanog disanja. Djeca su zbog toga umornija, a prehrana nerijetko neodgovarajuća što uzrokuje malnutriciju kojom se zatvara taj "začarani krug" sa lošom prognozom. Kronične srčane bolesti (u djece često prirodene srčane greške) imaju sličnu sudbinu kao gore navedeni plućni bolesnici. Ista je sudbina i u drugih kroničnih bolesti, te se nameće sve snažnija potreba adekvatnije prehrane visokokalorijskim pripravcima (enteralnim ili parenteralnim) kako bi se mehanizmi kronične bolesti barem usporili.

Psijihijatrijske bolesti

Niz psijihijatrijskih bolesti kao vodeći ili barem dodatni simptom ima gubitak apetita odnosno anoreksiju (9-11). Ona je u pojedinim slučajevima dominantan simptom, a gubitak tjelesne mase za više od 5% znak je teške bolesti. Svakako da je anoreksija dominantan simptom poremećaja hranjenja poglavito anoreksije nervoze o čemu je detaljno napisano u drugim poglavljima ovog suplementa. U skupinu psijihijatrijskih bolesti u kojih je anoreksija vrlo značajan simptom spadaju i bolesti ovisnosti i/ili kronično uzimanje lijekova. Pri tome se prvenstveno

misli na nekritično konzumiranje alkohola i/ili različitih vrsta opojnih droga. Ove su bolesti sve češće u adolescenata i predstavljaju jedan od najozbiljnijih problema u djece, s obzirom da su nakon saobraćajnih nesreća najčešći uzrok smrti ove dobne skupine (12).

Dugotrajna upotreba lijekova

Kao razlog anoreksije i moguće posljedice gubitka tjelesne mase ubrajamo i dugotrajnu upotrebu niza lijekova. U tu grupu ubrajamo inhibitore obnavljanja serotonina, levodopu, digoxin, metformin, nesteroidne protuupalne, antikancerogene kao i niz drugih lijekova (4, 12). Poznavanje njihovog djelovanja i odgovarajuća terapija (hiperkalorijski pripravci hrane) trebalo bi spriječiti gubitak tjelesne mase i vezane nuspojave.

Umjesto zaključka, treba naglasiti da je anoreksija, odnosno gubitak apetita, izuzetno značajan, često i prvi znak koji upućuje na postojanje neke bolesti. Prisustvo anoreksije, kao i njegove posljedice (gubitak tjelesne mase sa svim komplikacijama) valja razmotriti ozbiljno. Podatak da 25% osoba s nenamjernim gubitkom tjelesne mase neliječena umire tijekom prve godine od početka mršavljenja, potvrđuje važnost gornjeg zaključka.

LITERATURA

1. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija, Medicinska naklada Zagreb, 11. izdanje. 71. poglavlje. Ravnoteža u prehrani; regulacija unosa hrane, 2006; 867-72.

2. Korner J, Leibel RL. To eat or not to eat - how the gut talks to the brain. *N Engl J Med* 2003; 349: 926-31.
3. Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004; 145: 2660-4.
4. Reife CM. Weight loss. U: Harrison TR et al. *Principles of internal medicine*. 16th ed., McGraw-Hill medical publishing div., 2005; 233-5.
5. Nelson WD, Behram RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Textbook of pediatrics*, ed. W. B. Saunders comp, 15th ed. 1996; 1032-131.
6. Mardešić D i sur. *Pedijatrija*, 6. izdanje. Školska knjiga Zagreb 2000.
7. Aquino VM, Smyrl CB, Hagg R et al. Enteral nutrition support by gastrostomy tube in children with cancer. *J Pediatr* 1995; 127: 58-62.
8. Gonzales B, Guevara M, Mancha A et al. Association of undernutrition with mortality, readmission and length of stay in a group of 6242 patients. *Clin Nutr*, 2003; 93: 22-31.
9. Fairburn CG, Harrison PJ. Eating disorders. *Lancet* 2003; 361: 407-17.
10. Becker AE, Grinspon SK, Kilbanski A, Herzog DB. Eating disorders. *N Eng J Med* 1999; 340: 1092-8.
11. Sigman GS. Eating disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 1139-77.
12. Greydanus DE, Patel DR. Substance abuse in adolescents: a complex conundrum for the clinician. *Pediatr Clin N Am* 2003; 50: 1179-223.

Summary

ORGANIC CAUSES OF ANOREXIA (ANOREXIA AS A SYMPTOM)

M. Peršić, G. Palčevski

The term anorexia is coming from Greek words an (non) and orexis (appetite). In Croatian language it usually implies depression of appetite. Generally the term concerns the disease anorexia nervosa. However, appetite depression occurs quite often and seldom presents the first symptom of a number of organic diseases. Patophysiology of hunger and satiety are very complicated. It includes a variety of neurotransmitters and hormones which influence hunger and satiety center in hypothalamus. Disturbances of complicated mechanism of appetite sense control are organic causes of anorexia, what is described in the paper.

Descriptors: ANOREXIA, DISEASES, CHILDREN