



Neuroendokrynne aspekty *anorexia nervosa* i *bulimia nervosa*

Neuroendocrine aspects of anorexia nervosa and bulimia nervosa

BOGUSŁAWA BARANOWSKA

Z Zakładu Neuroendokrynologii Klinicznej
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

STRESZCZENIE: *Prezentowano podstawowe informacje o przyczynach, następstwach i leczeniu zaburzeń neurohormonalnych w obu zaburzeniach odżywiania. (red.).*

SUMMARY. *Basic data about the causes, sequelae and treatment of neuroendocrine disturbances in both these eating disorders are presented in the paper (ed.).*

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny / żarłoczność psychiczna / zaburzenia neurohormonalne
Key words: anorexia nervosa / bulimia nervosa / neuroendocrine abnormalities

ANOREXIA NERVOSA

Patogeneza

Etiopatogeneza jadłowstrętu psychicznego (AN, *anorexia nervosa*) nie jest w pełni wyjaśniona. Nadal trwają żarliwe dyskusje wokół teorii o roli czynników psychogennych i hormonalnych [1, 9, 38]. Szybki rozwój neuroendokrynologii dostarczył niezbitych dowodów, że szereg neuropeptydów i neurotransmiterów wywiera znaczący wpływ nie tylko na kontrolę łaknienia, ale również na zachowanie i kontrolę sekrecji neurohormonów z podwzgórza: LH-RH (*lutinizing hormone – releasing hormone*), TRH (*thyrotropin releasing hormone*), GH-RH (*growth hormone – releasing hormone*) [17, 21, 32].

Współcześnie uważa się, że w patogenezie jadłowstrętu psychicznego odgrywają rolę dwa czynniki [2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 39]:

1. zaburzenia czynności podwzgórza związane z zaburzeniami kontroli neuroendokrynej sprawowanej między innymi przez opioidy, układ noradrenergiczny, dopaminergiczny, serotonergiczny oraz

peptydy, których rola jest poznawana wraz z szybkim rozwojem neuroendokrynologii,

2. zaburzenia obwodowego metabolizmu hormonów, związane z głodem i wyniszczeniem.

U chorych z *anorexia nervosa* występują bowiem zaburzenia łaknienia, pragnienia, termoregulacji i bilansu wodno-elektrolitowego.

Zaburzenia w zakresie układu podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowego, podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego i podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowego związane są z nieprawidłową neuroendokrynną kontrolą wydzielania LH-RH, TRH, CRH, somatostatyny, GH-RH.

Liczne zaburzenia hormonalne spotykane w AN wiążą się z nieprawidłową kontrolą wydzielania neurohormonów podwzgórzowych. Wyniki poprzednio opublikowanych prac [5, 12] wykazują, że wydzielanie LH w *anorexia nervosa* jest wybitnie obniżone przy prawidłowym wydzielaniu FSH zarówno w warunkach podstawowych, jak i po dożylnym podaniu 25 µg LH-RH. Po zwiększeniu

szeniu masy ciała, jak również po zastosowaniu większej dawki LH-RH, obserwowano normalizację odpowiedzi LH.

Można przytoczyć następujące dowody przemawiające za zahamowaniem wydzielania LH-RH u chorych z AN:

- normalizacja odpowiedzi LH po stymulacji dużymi dawkami LH-RH,
- brak pulsacyjnej sekrecji LH,
- brak rytmu dobowego LH,
- brak wzrostu LH po podaniu kłomifenu.

Istnieją dowody przemawiające za tym, że przyczyną upośledzonego wydzielania LH-RH jest zwiększona aktywność układu opioidowego, bowiem zablokowanie aktywności receptorów opioidowych naloksonem prowadzi do wzrostu LH u chorych z AN [5].

Stężenie hormonu wzrostu jest podwyższone w warunkach podstawowych i wybitnie wzrasta po podaniu TRH (*thyrotropin releasing hormone*) [6, 39]. Zaburzenia w wydzielaniu hormonu wzrostu można wiązać z nieprawidłową kontrolą wydzielania GH, nadmierną wrażliwością komórek somatotropowych na stymulację GH-RH lub/i niedoborem somatostatyny [6].

Nieprawidłowa odpowiedź ACTH i kortyzolu na stymulację CRH (*corticotrophin releasing hormone*), na blokadę receptorów opioidowych świadczy o zaburzeniach kontroli w układzie podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowym [11].

Upośledzenie wydzielania TSH po TRH przemawia za istnieniem zaburzeń kontroli w układzie podwzgórzowo-przysadkowotarczycowym [11].

Drugim czynnikiem odgrywającym rolę w patogenezie *anorexia nervosa* są zaburzenia metabolizmu obwodowego hormonów, o czym świadczą: zmieniona konwersja tyroksyny do trójiodotyroniny na rzecz rewers-trójiodotyroniny (rT3), zmiany w metabolizmie kortyzolu i zmiany metabolizmu androgenów [2, 3, 8, 10, 39, 40].

Do silnych stymulatorów łaknienia należy zaliczyć neuropeptyd Y (NPY), galaninę. Leptyna – produkt genu otyłościowego, peptyd produkowany przez adipocyty informuje centralny układ nerwowy o zasobach tkanki tłuszczowej, gdyż receptory leptyny znajdują się w podwzgórzcu [35, 42]. Leptyna reguluje łaknienie poprzez zmianę aktywności peptydów stymulujących łaknienie, głównie NPY [33, 35, 41, 42]. Dysregulacja układu sprzężenia zwrotnego występuje nie tylko w otyłości, ale również w *anorexia nervosa* [7, 16, 20, 23, 26, 31, 36, 37, 42]. U chorych z *bulimia nervosa* poziom leptyny nie różnił się od stężenia w grupie kontrolnej, natomiast stężenie NPY było dwukrotnie wyższe niż u chorych z *anorexia nervosa* i było statystycznie znamienne wyższe niż w grupie kontrolnej [4]. Wzrost wydzielania NPY – peptydu silnie stymulującego łaknienie w *bulimia nervosa* może tłumaczyć napady „żarłoczności” u tych chorych.

NPY, galanina oraz leptyna oprócz kontroli łaknienia wywierają istotny wpływ na sekrecję hormonalną, szczególnie na regulację wydzielania neurohormonów LH-RH, GH-RH, CRH [13, 14, 15, 28].

U chorych z *anorexia nervosa* występują zaburzenia regulacji:

- układu podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowego, zaburzenia sekrecji LH-RH, czego wynikiem jest obniżenie wydzielania LH, niedobór estrogenów, progesteronu,
- wzrost wydzielania hormonu wzrostu (GH) na skutek nieprawidłowego wydzielania GH-RH i somatostatyny,
- wzrost wydzielania kortyzolu w wyniku nieprawidłowej sekrecji CRH, ale również na skutek nieprawidłowego metabolizmu obwodowego, podobnie jak
- zmiany w konwersji T₄ do T₃ [2, 3, 5, 6, 8, 10, 11, 12].

Być może znajdowane u chorych z *anorexia nervosa* zaburzenia hormonalne są

związane z nieprawidłową sekrecją NPY, galaniny i leptyny.

Różnicowanie

1. *Guz podwzgórza* – może przejawiać się również zaburzeniami łaknienia i zaburzeniami hormonalnymi typu podwzgórzowego. W obrazie klinicznym dominują wówczas bóle głowy, mdłości, wymioty, a w tomografii komputerowej – typowe objawy guza.

2. *Niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej* – rzadko występują zaburzenia łaknienia prowadzące do wychudzenia. Oprócz braku miesiączki obserwuje się objawy wtórnej niedoczynności tarczycy i objawy wtórnej niedoczynności kory nadnerczy. Cechą charakterystyczną jest obniżenie wydzielania wszystkich hormonów przysadkowych oraz ACTH, PRL, TSH, LH, FSH i GH.

3. *Nadczynność tarczycy* – chudnięcie, hiperaktywność są cechami wspólnymi, jednak w przebiegu nadczynności tarczycy dominuje uczucie ciepła, potliwość i tachykardia, a stężenie T_3 jest wybitnie podwyższone.

Leczenie

Leczenie *anorexia nervosa* powinno być prowadzone równocześnie przez internistę, psychiatrę i endokrynologa. Celem postępowania w I etapie leczenia jest uzyskanie normalizacji ciężaru ciała.

Wskazania do konsultacji endokrynologicznej

1. *Brak dobrych efektów prowadzących do normalizacji ciężaru ciała w czasie psychoterapii* skłania do zastosowania farmakoterapii, np. blokerów receptorów serotoniny – cyproheptadyny.

Zastosowanie blokerów receptorów serotoniny stymuluje ośrodek łaknienia oraz wydzielanie neurohormonu LH-RH. W trakcie opracowań naukowych jest synteza analo-

gów neuropeptydów pobudzających łaknienie lub blokerów peptydów hamujących łaknienie.

2. *Utrzymujący się brak miesiączki* po upływie 3 miesięcy od uzyskania normalizacji ciężaru ciała.

Po normalizacji wagi u 50% chorych z *anorexia nervosa* wraca samoistnie miesiączka, a u 50% chorych, u których miesiączka nie wystąpi, należy wdrożyć leki indukujące miesiączkowanie. Patogenetycznie uzasadnione jest podawanie w sposób pulsacyjny GnRH w dawce 90 ng co 60-90 minut w pompie *Zyclomat* lub podawanie małych dawek analogów GnRH. Jednakże jest to terapia bardzo kosztowna. Inne sposoby leczenia to stosowanie estrogenów, progesteronu i kłomifenu – leku blokującego receptory estrogenowe w podwzgórzu [11].

BULIMIA NERVOSA

Patogeneza *bulimia nervosa* nie jest w pełni poznana. O ile zaburzenia hormonalne u chorych z *anorexia nervosa* występują u większości tych chorych, to u chorych z bulimią występują jedynie u części chorych.

Niektórzy autorzy stwierdzili nieprawidłowe hamowanie kortyzolu deksametazonem, podobnie jak to występuje w depresji, upośledzoną odpowiedź TSH po stymulacji TRH, obniżenie T_3 , obniżenie stężenia LH i obniżenie stężenia estradiolu [22, 24, 29, 30].

Wyniki Fichtera i Pirke wskazują na obniżenie T_3 , obniżenie odpowiedzi TSH po TRH, wzrost stężenia kortyzolu, wzrost stężenia GH, obniżenie odpowiedzi PRL po TRH, obniżenie stężenia gonadotropin [19].

Obniżenie wydzielania gonadotropin, zwiększona aktywność układu przysadkowo-nadnerczowego, stany depresyjne u pacjentów z *bulimia nervosa* mogą wiązać się z nieprawidłowym obrotem noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.), zwiększoną pojemnością receptorów

α -adrenergicznych lub z obniżeniem aktywności serotoniny w o.u.n. [25, 27].

Nasze badania wykazujące nieprawidłowe wydzielanie NPY, galaniny i nieprawidłową interakcję między NPY i leptyną uzupełniają dotychczasowe informacje o zaburzeniach neuroendokrynych u chorych z *bulimia nervosa*.

PIŚMIENNICTWO

1. Aro A, Lamberg BA, Pelkonen K. Hypothalamic endocrine dysfunction in anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Copen)* 1997; 35: 673-83.
2. Baranowska B, Dorobek W, Migdalska B. Evaluation of the pituitary – adrenal function in patients with anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska* 1985; 36 (3): 141-6.
3. Baranowska B, Kaniewski M, Zgliczyński S. Wzrost stężenia rewers T_3 u chorych z anorexia nervosa. *Endokrynologia Polska* 1980; 31: 297-301.
4. Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubińska E, Roguski K, Borowiec M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes, Obesity, Metabolism* 2000; 2: 99-103.
5. Baranowska B, Rozbicka G, Jeske W, Abelfattah H. The role of endogenous opiates in the mechanism of inhibited luteinizing hormone (LH) secretion in women with anorexia nervosa. The effect of naloxone on LH, FSH, prolactin and β -endorphin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 412-6.
6. Baranowska B, Soszyński P, Kaniewski M, Singh SP. Exaggerated response of GH to GRF in patients with anorexia nervosa. *Neuroendocrinology Lett* 1986; 8: 245-50.
7. Baranowska B, Wasilewska-Dziubińska E, Radzikowska M. Neuropeptide Y, galanin and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism* 1997; 46: 1384-6.
8. Baranowska B, Zgliczyński S. Enhanced testosterone in female patients with anorexia nervosa: its normalization after weight gain. *Acta Endocrinol* 1979; 90: 328-35.
9. Baranowska B, Zgliczyński S. Some aspects of hypothalamo-pituitary function in anorexia nervosa. *Hormones and Brain Development*. Elsevier North Holland Biomedical Press; 1978: 271-5.
10. Baranowska B, Zgliczyński S. The role of sex hormones in the mechanism of inhibited LH release in female patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol* 1982; 99: 334-8.
11. Baranowska B. Anorexia nervosa – jadłowstręt psychiczny. *Klinika* 1994; 8: 52-7.
12. Baranowska B. Are disturbances in opioid and adrenergic systems involved in the hormonal dysfunction of anorexia nervosa. *Psychoendocrinology* 1990; 5: 371-9.
13. Bauer-Dantoin AC, McDonald JK. Neuropeptide Y potentiates luteinizing hormone (LH) – releasing hormone – induced LH secretion only under conditions leading to pre-ovulatory LH surges. *Endocrinology* 1992; 31: 2946-52.
14. Besecke LM, Wolfe AM, Pirce ME. Neuropeptide Y stimulates luteinizing hormone releasing hormone release from superfused hypothalamic GTI-7 cells. *Endocrinology* 1994; 135: 1621-7.
15. Borowiec MA, Baranowska B. Leptyna a układ hormonalny. *Polish J Endocrinol* 1999; 50: 181-9.
16. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-5.
17. Delitala G, Devilla L, Arata L. Opiate receptors and anterior pituitary hormone secretion in man. Effect of naloxone infusion. *Acta Endocrinol (Copen)* 1981; 97: 150-6.
18. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R). American Psychiatric Association. Washington; 3rd and revised 1987.
19. Fichter MM, Pirke KM. W: *Bulimia nervosa*. Ed. by Fichter MM, Wiley I. Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore; 1990: 235-57.

20. Grinspoon S, Gulick T, Askari H. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3861-3.
21. Grossman A, Moalt PIA, Gaolord RC, Delitaia G, Toff WD, Roes LH, Besser GM. The opioid control of LH and FSH release: effects of metenkephalin analogue and naloxone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1981; 14: 41-7.
22. Gwirtsman HE, Roy-Byrne P, Yager J, Gerner RH. Neuroendocrine abnormalities in bulimia. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 559-63.
23. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
24. Hudson JL, Pope HG Jr, Jonas JM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in bulimia. *Psychiatry Res* 1983; 8: 111-7.
25. Jimmerson DC, Brandt HA, Brewerton TD. W: Pirke KM, Vandereycken, Ploog D, red. *Psychology of bulimia nervosa*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1988: 83-9.
26. Lee GH, Proence R, Montez JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-5.
27. Leibowitz SF. Central physiological determinants of eating behavior and weight. W: Brownell D, Faiburn CG, red. *Eating Disorders and Obesity*. New York Guilford: John Wiley & Sons; 1995: 3-7.
28. Lopez FJ, Meade EH Jr, Negro-Vilar A. Endogenous galanin modulates the gonadotropin and prolactin proestrous surges in the rat. *Endocrinology* 1993; 132: 795-800.
29. Mira M, Stewart PM., Vizzard J, Abraham S. Biochemical abnormalities in anorexia nervosa and bulimia. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 29-35.
30. Mira M, Stewart PM, Abraham S. Hormonal and biochemical abnormalities in women suffering from eating disorders. *Pediatrician* 1985; 12: 148-56.
31. O'Donohue TL, Chronwall BM, Pruss M. Neuropeptide Y and peptide YY neuronal and endocrine systems. *Peptides* 1985; 6: 755-68.
32. Pickar O, Bunney WE. Endogenous opioids and psychiatric illness: USF studies. *Neuroendocrinol Lett* 1981; 2: 80.
33. Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The discovery of leptin and its impact on the understanding of obesity. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 649-50.
34. Russell CFM. Anorexia nervosa, its identity as an illness and its treatment. W: Price IH, red. *Modern Trends in Psychological Medicine*. London: Butterworth; 1979: 131-5.
35. Sainsbury A, Cusin J, Doyle P. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats increase obese gene expression in white adipose tissue. *Dibetologia* 1996; 39: 352-6.
36. Schwartz MW, Baskin DY, Bukowski TR. Specificity of leptin action on elevated blood glucosa levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996; 45: 513-35.
37. Stephens TW, Basinski M., Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-2.
38. Theander S. Anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 214: 5-194.
39. Travaglini P, Beck-Peccoz P, Ferrari G, Ambrosi Feghli G. Some aspects of hypothalamic - pituitary function in anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1976; 81: 252-8.
40. Vigersky RA, Loriaux DL. Anorexia nervosa. New York: Raven Press; 1977: 349.
41. Zaryevski N, Cusin I, Vettor R. Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y to normal rats has divergent effects on glucosa utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes* 1994; 43: 764-9.
42. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.