

# Realimentacijski sindrom u djece s anoreksijom nervozom

---

**Goleš, Anamarija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:677083>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-23**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Goleš**

**REALIMENTACIJSKI SINDROM U DJECE S  
ANOREKSIJOM NERVOZOM**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**doc. prim. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anamarija Goleš**

**REALIMENTACIJSKI SINDROM U DJECE S ANOREKSIJOM NERVOZOM**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2018./2019.**

**Mentor:  
doc. prim. dr. sc. Orjena Žaja, dr. med.**

**Split, srpanj 2019.**

# SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. UVOD</b> .....   | <b>1</b>  |
| 1.1. Anoreksija nervoza.....   | 2         |
| 1.1.1. Definicija.....   | 2         |
| 1.1.2. Epidemiologija i etiologija.....                                      | 3         |
| 1.1.2.1. <i>Biološki čimbenici</i> .....                                     | 3         |
| 1.1.2.2. <i>Psihološki čimbenici</i> .....                                   | 4         |
| 1.1.2.3. <i>Socijalno-kulturološki čimbenici</i> .....                       | 4         |
| 1.1.3. Klinička prezentacija i dijagnostički kriteriji.....                  | 5         |
| 1.1.4. Metaboličke komplikacije i dugoročne posljedice.....                  | 7         |
| 1.1.4.1. <i>Elektroliti i metaboliti</i> .....                               | 7         |
| 1.1.4.2. <i>Gastrointestinalni sustav</i> .....                              | 8         |
| 1.1.4.3. <i>Endokrinološki sustav</i> .....                                  | 8         |
| 1.1.4.4. <i>Kardiovaskularni sustav</i> .....                                | 9         |
| 1.1.5. Liječenje.....  | 11        |
| 1.1.5.1. <i>Normalizacija stanja uhranjenosti i tjelesnog zdravlja</i> ..... | 13        |
| 1.1.5.2. <i>Uspostava normalnih prehrambenih navika</i> .....                | 14        |
| 1.1.5.3. <i>Psihoterapija</i> .....  | 14        |
| 1.2. Realimentacijski sindrom.....   | 16        |
| 1.2.1. Povijesni pregled.....  | 16        |
| 1.2.2. Patogeneza realimentacijskog sindroma.....                            | 16        |
| 1.2.3. Temeljna obilježja realimentacijskog sindroma.....                    | 18        |
| 1.2.4. Čimbenici rizika.....   | 19        |
| 1.2.5. Prevencija; smjernice za liječenje.....                               | 20        |
| <b>2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA</b> .....                                 | <b>22</b> |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....  | <b>24</b> |
| 3.1. Ustroj istraživanja.....  | 25        |
| 3.2. Ispitanici.....   | 25        |
| 3.3. Metode prikupljanja podataka.....                                       | 25        |
| 3.4. Mjerenja i druga opažanja.....  | 26        |
| 3.5. Statistička obrada podataka.....  | 27        |
| <b>4. REZULTATI</b> .....  | <b>28</b> |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| <b>5. RASPRAVA.....</b>    | <b>38</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI.....</b>   | <b>42</b> |
| <b>7. LITERATURA .....</b> | <b>44</b> |
| <b>8. SAŽETAK.....</b>     | <b>50</b> |
| <b>9. SUMMARY.....</b>     | <b>52</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>  | <b>54</b> |

*Zahvaljujem se od srca svojoj dragoj mentorici, doc. prim. dr. sc. Orjeni Žaji na ukazanom povjerenju, pristupačnosti, uloženom vremenu te stručnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojoj „peteročlanoj“ obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i podršci tijekom ovog akademskog putovanja. Kao i prije, kao i poslije. Uvijek.  
Hvala tati na beskrajnoj vjeri u mene, mami na strpljenju, bratu na uvijek izdvojenom vremenu te naravno, mom Jerku, bez kojeg...*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anoreksija nervoza

Anoreksija nervoza predstavlja znatno oštećenje fizičkog zdravlja i psihoemocionalnog funkcioniranja koje je prouzročeno trajnim poremećajem odnosa prema jedenju te izgledu vlastita tijela. Ubraja se u skupinu poremećaja u jedenju (engl. *eating disorders*) uz bulimiju nervozu, nespecifične poremećaje u jedenju – EDNOS (engl. *Eating Disorders Not Otherwise Specified*) te poremećaje novijeg vremena kao što su ortoreksija i kompulzivno prejedanje (1). Kompulzivno prejedanje se opisuje kao unos neuobičajeno velikih količina hrane u vrlo kratkom vremenskom razdoblju minimalno dva puta tjedno u trajanju od šest uzastopnih mjeseci uz osjećaj gubitka kontrole (2) dok ortoreksija predstavlja preopterećenost „zdravom“ prehranom.

Postoji vjerovanje kako anoreksija nervoza datira još iz 13. stoljeća, kada su navodno neke religiozne žene bile kanonizirane zbog običaja posta (3). U knjizi „HolyAnorexia“ (1985.) Rudolf Bell opisuje anoreksičarke koje su se u svojoj potrazi za čistoćom i svetošću izglednjivale, te su bile hiperaktivne i stremile savršenstvu i tako bi izgubile do 25% normalne tjelesne mase. Za neke se sumnjalo da se prepuštaju prejedanju i postu, što dakako upućuje na obrasce ponašanja tipične oboljelima od anoreksije nervoze (4).

Prvi klinički zapis („anorexie hysterica“) datira iz 1873. godine, a zapisali su ga Lasègue i Gull, iako se 1694. Richard Morton zanimao za istu patologiju, no njegova istraživanja nisu privukla pozornost tadašnje javnosti. Unatoč što je potkraj 19.stoljeća uveden naziv mentalna anoreksija, koji je aktualan i danas, u prošlom stoljeću je anoreksija nervoza bila poznata pod imenom kloroze, zelene bolesti ili djevičanske bolesti. Zajedno s bulimijom nervozom, opisanom 1979. godine, danas spada među najčešće kronične bolesti u adolescenata s višestruko višom stopom smrtnosti u odnosu na druge uzorke u dobi od 15 do 24 godine (1). Krajem 20.stoljeća je ova do tada rijetka i relativno nepoznata bolest evoluirala u modni trend te pobudila interes šire, globalne javnosti.

### 1.1.1. Definicija

Anoreksija nervoza (AN) dolazi od grčkih riječi „*an*“ što znači bez i „*orexis*“ što znači želja, apetit, tek te bi doslovni prijevod značio osoba bez apetita ili teka (5). Kako oboljeli imaju želju za hranom, ali snažnom voljom ograničavaju unos hrane zbog još snažnije težnje za mršavošću i postizanja osjećaja „nad-kontrole“, doslovan prijevod nije prikladan (6). Primarno, AN simbolizira psihijatrijski poremećaj pri kojem je gubitku apetita prethodilo dugotrajno



gladovanje s ciljem redukcije tjelesne mase praćeno intenzivnim strahom od prirasta na masi i poremećenim, odnosno negativnim doživljajem izgleda vlastitog tijela (7).

Osnovna obilježja AN su niska tjelesna masa, zdravorazumski neobjašnjiv strah od debljanja, poremećaj percepcije veličine nećijeg tijela, prvenstveno svog, odbijanje održavanja minimalne normalne tjelesne mase koja zbog mršavljenja bude manja od 85% od očekivane za visinu, nijekanje bolesti i prekomjeran utjecaj izgleda na samopoštovanje. Karakteristike koje se uz navedene u velikom broju slučajeva javljaju u AN su normalna ili natprosjećna inteligencija, perfekcionizam koji je popraćen brojnim školskim uspjesima, ali takodër i opsesivno kompulzivno ponašanje, nisko samopoštovanje te izrazite smetnje raspoloženja s nerijetkom progresijom sve do depresije i socijalnog povlaćenja, nesаницe i smanjenja libida (8).

### **1.1.2. Epidemiologija i etiologija**

U općoj populaciji, prema epidemiološkim podacima, poremećaji jedenja su relativno rijetki. Tome je tako zahvaljujući prikrivanju i poricanju vlastite bolesti te izbjegavanju profesionalne pomoći. Većina studija koristi dostupnu medicinsku dokumentaciju i psihijatrijske registre kao izvor podataka, no zbog vještog zaobilaženja zdravstvenog sustava, nije moguće prikazati realnu pojavnost. Epidemiologija bolesti godinama drži konstantu, no novije studije pokazuju kako je u porastu broj oboljele djece i adolescenata, s naglaskom na sve nižu dobnu granicu i češću pojavnost u muškaraca (9). Procjene udjela oboljelih od poremećaja jedenja su oko 0,5-1% za anoreksiju nervozu te 1-3% za bulimiju nervozu u mladih žena i djevojaka (12-30 godina starosti), dok oko 0,6% ukupne populacije ima neki oblik EDNOS. Zajedno s bulimijom nervozom, anoreksija nervoza predstavlja treću po učestalosti kronićnu bolest u adolescentnih djevojaka i mladih žena sa smrtnošću koja je 12 puta veća od svih drugih uzroka u dobi od 15. do 24. godine (10).

Etiologija nekog od poremećaja jedenja nije jednoznaćno definirana, već multifaktorijalnost duguje različitim ćimbenicima rizika – biološkim, psihološkim i socijalno – kulturološkim.

#### **1.1.2.1. Biološki ćimbenici**

Jedan dio biološke predispozicije ćine genetski ćimbenici. Zabilježen je povećan rizik među bliskim sroćnicima, napose monozigotnim blizancima. Mogućnost nasljeđivanja AN iznosi 58-74%. Težnja ka mršavosti i opsesija hranom dovode se u vezu s kromosomima 1, 2 i

13, a razvoj AN povezuje se s kromosomom 1, onim alelima povezanim s genima odgovornim za kontrolu proizvodnje serotonina (11) koji sudjeluje u regulaciji apetita i raspoloženja. Ipak, unatoč brojnim istraživanjima, još nije moguće definitivno potvrditi genetski slijed događanja kojim rizik za oboljenje raste, no neki od bioloških čimbenika su dob, spol i tjelesna masa u trenutku pojave bolesti.

Također, postoji povezanost autoimunih bolesti, primjerice celijakije, gdje oboljeli od iste imaju čak dvostruko veći rizik od oboljenja od AN (12). Ovaj podatak treba promatrati u kontekstu činjenica kako svaka bolest koja u osnovi liječenja zadire u promjene prehrambenih obrazaca i nameće određene restrikcije, podiže rizik za poremećaj u jedenju.

### ***1.1.2.2. Psihološki čimbenici***

Poremećena i iskrivljena percepcija vlastita tijela jedna je od glavnih karakteristika AN, a najkritičnije razdoblje predstavlja adolescencija praćena upravo intenzivnim promjenama tijela, njegova oblika i mase. Restriktivnim prehrambenim navikama i napornim vježbanjem oboljele osobe stvaraju prividan dojam uspostave kontrole, čvrstoće i snage čime nastoje potisnuti separacijske strahove uzrokovane procesom odrastanja (13).

Kao još jedna karakteristika oboljelih, izdvaja se perfekcionizam. Smatra se kako restriktivan tip AN i opsesivno-kompulzivan poremećaj često dijele istu etiologiju. Ako oboljela osoba pokazuje opsesivno-kompulzivne crte ličnosti, povezuje se s bržim gubitkom na masi i potrebom za dužim periodom za oporavak iste, odnosno radi se o lošem prognostičkom znaku AN (14).

### ***1.1.2.3. Socijalno-kulturološki čimbenici***

Obitelji oboljelih od AN i drugih poremećaja jedenja uglavnom se opisuju kao izuzetno zaštitničke i rigidne te se navodi kako unutar istih često dominiraju latentni sukobi i nesuglasice koje se nastoje potisnuti i prikriti. Dok je otac u većini primjera veći dio vremena odsutan, često postoje čvrste veze između majke i djeteta. Neki obiteljski čimbenici koji mogu doprinijeti razvoju AN jesu: pretjerana zaštita djeteta, ali i destruktivna komunikacija i agresivnost, negiranje emocionalnih potreba djeteta, te roditelji visokih zahtjeva skloni kritiziranju i kontroliranju djece (15). Problem uslijedi u kriznoj fazi, fazi potrebe za osamostaljenjem – fazi adolescencije.

Ujedno, u izradi zadovoljavajuće slike vlastita tijela veliku ulogu imaju predstavnici mode, nametnuti modni trendovi te masovni mediji koji podupirući takve ideale ljepote uvelike utječu na odveć poljuljanu sliku sebe.

### 1.1.3. Klinička prezentacija i dijagnostički kriteriji

Teško je definitivno objektivizirati psihopatološke značajke AN. Oboljele osobe su preplavljene zabrinutošću oko slike vlastita tijela te unatoč i ekstremnoj mršavosti, odbijaju povećanja tjelesne mase pa makar smrt bila jedina druga opcija. Sukladno s fizičkim promjenama, javljaju se i psihološki simptomi koji uključuju depresivno raspoloženje, iritabilnost, gubitak libida, opsesivno - kompulzivne rituale, pad koncentracije te povlačenje iz socijalnih sfera života. Često, no nije pravilo, ovi simptomi su pojačani dobitkom na tjelesnoj masi. S druge strane, AN je povezana s morbidnim perfekcionizmom, koji se prepoznaje po brojnim školskim ili pak poslovnim uspjesima (16).

Slika 1 prikazuje tipičan izgled anoreksične adolescentice, odnosno nedostatak referentnih antropometrijskih standarda koji bi bili primjereni s pubertetskim razvojem, dok je na slici 2 prikazan izostatak sekundarnih spolnih karakteristika djevojčice.



*Slika 1. Tipičan izgled anoreksične adolescentice. Preuzeto iz Jurčić (17).*



*Slika 2. Izostanak sekundarnih spolnih obilježja - potpuno zaustavljen razvoj dojki u 14-godišnje djevojčice. Preuzeto iz Jurčić (17).*

Ovisno o načinu kojim se oboljeli koriste u cilju postizanja sve niže tjelesne mase, vrijedi spomenuti dva glavna tipa anoreksije nervoze: restriktivni tip u kojem je gubitak tjelesne mase postignut ponajprije iznimno oskudnim kalorijskim unosom, odnosno dijetom te bulimičko-purgativni tip u kojem uz niži ili čak i normalan kalorijski unos oboljeli kompenziraju unesene kalorije iscrpljujućim vježbanjem, korištenjem laksativa/purgativa te povraćanjem koje se događa najmanje jednom tjednom, ali može i češće, naime ponekad oboljeli pribjegavaju čišćenju nakon svakog obroka (7).

Postoji nekoliko kratkih upitnika koji su prikladni za svakodnevnu uporabu u slučaju postavljanja sumnje na poremećaje jedenja kao što su recimo SCOFF, BITE i BES, EDS-5, EAT-12. Upitnik SCOFF, autora Johna Morgana, se može rabiti u osoba s neobjašnjenim gubitkom tjelesne mase, a sastoji se od pet pitanja te uz osjetljivost od 100% i specifičnost od 90%, skor od 2 ili više treba pobuditi sumnju na postojanje poremećaja (18).

Ipak, pri definitivnom postavljanju dijagnoze AN potrebno je zadovoljiti kriterije navedene u Dijagnostičkom i statističkom priručniku mentalnih poremećaja (DSM-V), odnosno u Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) (19).

**Tablica 1.** Kriteriji za postavljanje dijagnoze AN (DSM-V)

1. Ograničenje unosa energije u odnosu na zahtjeve, što dovodi do značajno niske tjelesne mase s obzirom na dob, spol, fazu razvoja i tjelesno zdravlje. Značajno niska tjelesna masa definira se kao masa koja je manja od minimalno normalne ili, kad je riječ o djeci i adolescentima, koja je manja od minimalno očekivane.
2. Snažan strah od porasta tjelesne mase ili pretilosti ili ustrajni postupci kojima se otežava povećanje tjelesne mase, čak i uz nisku tjelesnu masu.
3. Smetnje u načinu doživljavanja vlastite tjelesne mase ili oblika tijela, neosnovan utjecaj tjelesne mase na samovrednovanje ili trajno neshvaćanje ozbiljnosti trenutačno niske tjelesne mase.

\*U slučajevima kada je prisutna simptomatologija povezana s anoreksijom nervozom, no nisu potpuno zadovoljeni kriteriji za postavljanje dijagnoze, postavlja se dijagnoza F 50.8. - Drugačije specificiran poremećaj hranjenja (npr. netipična anoreksija nervoza). Prepoznavanje netipičnih i subkliničkih tipova poremećaja hranjenja je izrazito važno jer rano traženje pomoći i uključanje u tretman povećava vjerojatnost uspješnog liječenja (20).

\*\*\*\*\*

#### **1.1.4. Metaboličke komplikacije i dugoročne posljedice**

Somatske komplikacije AN su vrlo česte te svi organski sustavi mogu biti pogođeni.

##### ***1.1.4.1. Elektroliti i metaboliti***

Poremećaj elektrolita i metabolita je rezultat više čimbenika - uporabe laksativa i diuretika, smanjenja unosa hrane, osobito uz ponavljane epizode samoinduciranog povraćanja. Uz purgativni tip AN veže se visoki rizik razvoja hipokalemične hipokloremične alkaloze koja se manifestira osjećajem slabosti, letargijom te rijetko može dovesti do srčanih aritmija. Kao odgovor na spomenutu hipokalemiju javlja se hipomagnezija, prisutna u oba perioda, starvaciji i realimentaciji, dok s druge strane hipofosfatemija se pretežno ispoljava u realimentaciji.

Poremećaji natrija se povezuju više s restriktivnim tipom AN gdje se mogu očitovati kao hipernatrijemija pri restrikciji unosa tekućine ili kao hiponatrijemija u slučaju potomanije (7).

Elektrolitni disbalans može dovesti do ozbiljnih stanja kao što su primjerice srčana disfunkcija ili poremećaj funkcije bubrega.

#### **1.1.4.2. Gastrointestinalni sustav**

Pri potpunoj restrikciji hrane česta je pojava gastropareze koja započne u trenutku kad gubitak tjelesne mase iznosi 15-20% idealne tjelesne mase te se očituje osjećajem napuhnutosti, nelagode u području epigastrija te brzim postizanjem sitosti nakon jedenja. Slično dilataciji želudca i usporenju želučanog pražnjenja, primijećena je usporena i rijetka aktivnost crijeva. Kronična konstipacija u oboljelih od AN je prisutna zbog ili drastično smanjenog kalorijskog unosa, što rezultira hipofunkcijom kolona, ili pak kako bi se usporilo samo pražnjenje čime je omogućena bolja apsorpcija hranjivih tvari. Uspostavom normalnog obrasca jedenja te postizanjem normalne tjelesne mase nestaje problem konstipacije (21).

U gotovo 50% slučajeva pronađu se povišene vrijednosti jetrenih transaminaza, aspartat aminotransferaze – AST i alanin aminotransferaze – ALT, naročito u osoba kojima je indeks tjelesne mase niži od 12 kg/m<sup>2</sup> (1). Slično kao u nealkoholnoj bolesti jetre te kontrastno oštećenjima uzrokovanim alkoholom, u AN je povišenje vrijednosti ALT disproporcionalno više no AST (9). Uz pojavu realimentacijskog sindroma javlja se steatoza jetre te je povišenje jetrenih enzima moguća manifestacija iste. Kao posljedica navedenog sindroma se zbog aktivacije proteaza može javiti i akutni pankreatitis (1).

#### **1.1.4.3. Endokrinološki sustav**

AN obilježava globalna endokrina disregulacija uz disfunkciju hipotalamo-hipofizne osi i promjene razina hormona vezanih za regulaciju apetita (22). Klinički najznačajnije promjene predstavljaju one na razini jajnika. Zbog smanjenog lučenja hormona koji otpušta gonadotropine (*Gonadotropin-releasing hormone* – GnRH) nastaje sekundarna amenoreja kao odgovor tijela na poremećen unos mikro i makronutrijenata, pothranjenost, gubitak masnog tkiva, anksioznost te stanje stresa. Polovina pacijentica razvija amenoreju tijekom provođenja dijete, u 30% slučajeva gubitak menstruacije uslijedi tek pri znatnom gubitku tjelesne mase, a u 20% oboljelih se amenoreja događa čak i prije značajnijeg gubitka tjelesne mase. Ako se AN javi prije menarhe, radi se o primarnoj amenoreji, dok ako je menarha prvotno bila prisutna, govorimo o sekundarnoj (15).

U oboljelih od AN dokazano je postojanje netiroidne bolesti štitnjače (NBŠ, engl. *euthyroid sick syndrome*) koja je obilježena različitim hormonalnim abnormalnostima u osoba koje imaju zdravu štitnu žlijezdu no boluju od neke druge bolesti. NBŠ odlikuju niske do niskonormalne vrijednosti ukupnog i slobodnog tiroksina (T4), niske vrijednosti trijodtironina (T3) uz normalne do blago snižene vrijednosti tireotropina dok ako postoji povišena razina reverznog trijodtironina (rT3) radi se o smanjenoj perifernoj konverziji tiroksina u trijodtironin.

Navedene promjene su u funkciji zaštite organizma te su dio neuroendokrinoimune reakcije na stres. Kliničku sliku karakterizira hipotermija, bradikardija, suha koža te konstipacija (23).

#### ***1.1.4.4. Kardiovaskularni sustav***

Zbog strukturnih, funkcionalnih i elektrokardioloških promjena javljaju se srčane tegobe čija incidencija može biti čak 87% u oboljelih s težom kliničkom slikom (BMI<15) (24). Fizikalnim pregledom pronade se ortostatska hipotenzija i sinusna bradikardija. Sinusna bradikardija može biti samo fiziološka prilagodba na povećan vagalni tonus i usporen metabolizam, ili je pak kompenzatorni mehanizam na smanjenje mase lijeve srčane klijetke pa se tako štiti, odnosno smanjuje rizik srčanog zatajenja (21). Sekundarno, kao posljedica elektrolitnog disbalansa nastaju promjene na elektrokardiogramu, po tipu visokih voltaža, denivelacija ST-segmenata i prolongacije QTc intervala što rezultira povećanjem rizika od razvoja malignih aritmija te naposljetku iznenadne srčane smrti.

Zaključno, većina komplikacija AN je direktan rezultat gubitka tjelesne mase i malnutricije. Gladovanje potiče katabolizam, kako proteina, tako i masti što vodi smanjenju staničnog volumena te gubitka funkcije pojedinih stanica rezultirajući nepoželjnim učincima, odnosno atrofijom srca, mozga, jetre, crijeva, bubrega i mišića (21).

Sažetak znakova i simptoma je prikazan u tablici 2.

**Tablica 2.** Posljedice AN na pojedine sustave:

| <b>Kardiovaskularni sustav</b>   | <b>Gastrointestinalni sustav</b>                     | <b>Tekućine i elektroliti</b> |
|----------------------------------|--|-------------------------------|
| - bradikardija                   | - konstipacija                                       | - hipokalemija                |
| - ortostatska hipotenzija        | - masna infiltracija jetre                           | - hiponatremija               |
| - prolaps mitralne valvule       | - pankreatitis                                       | - hipokloremička alkalozna    |
| - produljen QT-interval          | - usporeno želučano pražnjenje                       | - hipofosfatemija             |
| - aritmije                       | - atrofija crijeva                                   | - hipomagnezemija             |
| - perikardijalni izljev          | - otok žlijezda slinovnica                           | - ketonurija                  |
| - zatajenje srca, nagla smrt     | - visoke vrijednosti jetrenih enzima, snižen albumin | - dehidracija                 |
|                                  |  | - anemija, leukopenija        |
| <b>Endokrinološki sustav</b>     | <b>Dermatološki sustav</b>                           | <b>Ostali</b>                 |
| - hipoglikemija                  | - pojačana dlakavost, lanugo dlačice                 | - hipotermija                 |
| - amenoreja                      | - alopecija  | - usporena sedimentacija      |
| - hipogonadotropni hipogonadizam | - suhoća kože  | - lagoftalmus                 |
| - „euthyroid sick syndrome“      | - karotinemija                                       | - atrofija moždane kore       |
| - sekundarni hiperaldosteronizam | - purpura lica                                       | - konvulzije                  |
| - osteoporoza                    | - Russelov znak                                      | - aspiracijska pneumonija     |
|                                  |  | - spontani pneumotoraks       |
|                                  |  | - emfizem                     |
|                                  |  | - bubrežni kamenci            |



### 1.1.5. Liječenje

Liječenje AN zahtijeva što raniji multidisciplinarni individualni pristup uključujući u obzir nutritivno, medicinsko te psihološko gledište na problem, odnoseći se kako na oboljele, tako i na cjelokupnu obitelj. Svakako, preporučuje se dugoročno praćenje oboljelih, nevezano za dob. Općenito rečeno, liječenje se sastoji od realimentacije (enteralnog hranjenja), promjena u obrascu jedenja i liječenja tjelesnih posljedica uz popratnu psihoterapiju te ako je nužno i psihofarmakoterapiju. Tijekom prelaska iz katabolizam u anabolizam postoji mogućnost razvoja realimentacijskog sindroma koji se manifestira razvojem hipofosfatemije, hipokalcemije i hipomagnezemije uz mogućnost progrediranja do delirija, kome i naposljetku i smrti te svakako zahtijeva posebnu pažnju. Iznimno bitan podatak je podatak o dinamici gubitka tjelesne mase (koliko kg/u kom periodu) jer je rizik razvoja metaboličkih komplikacija jednak i u prethodno pretile djece s naglim gubitkom tjelesne mase, koja u trenutku pregleda mogu biti primjereno uhranjena, ne pothranjena.

Početakom 2016.godine otvoren je i “Centar za poremećaje u jedenju u djece i adolescenata”, funkcionalna jedinica Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, jedini takav u Republici Hrvatskoj. Tijekom 32-godišnjeg rada multidisciplinarnog tima KBC Sestre milosrdnice broj hospitaliziranih pacijenata progresivno je rastao, prešavši sedam stotina do 2018.godine, sa zanemarivim brojem povratnica (10).

Konzervativni pristup kojim je proces realimentacije obuhvaćao što hitnije uvođenje visokokalorijskih obroka, dio je povijesti te se trenutno primjenjuje isključivo za populaciju umjereno pothranjenih i akutno bolesnih pacijenata s AN. S druge strane, niži kalorijski pristupi s usporenim napredovanjem igraju ključnu ulogu u ozbiljno pothranjenih i kronično oboljelih. Moduli temeljeni na obrocima i oni koji uz obroke kombiniraju hranjenje putem nazogastrične sonde kao dodatak, mogu dati vrlo slične rezultate vezane za porast na tjelesnoj masi (25).

Vrijedno je naglasiti kako ukoliko izostane pravodoban oporavak, utoliko posljedice po zdravlje mogu biti nepovratne, poglavito po pitanju fertiliteta i koštanog stanja.

Osnovu planiranja kliničkog oporavka te nadzora liječenja i konačnog ishoda stanja predstavlja objektivna ocjena pothranjenosti i promjena sastava tijela uz osnovne antropometrijske mjere i pridružene im tjelesne indekse. Masa za dob izmjerena u jednoj vremenskoj točki se vjerodostojno objektivizira izračunom indeksa tjelesne mase za visinu s obzirom na kronološku dob (ITM) jer je sama kao takva nepouzdan kriterij za ocjenu pothranjenosti zbog ovisnosti o stasu. Prema izračunu centila za dobiveni ITM, te izračunom Z vrijednosti izračuna se stupanj pothranjenosti. Od pomoći mogu biti i neki biokemijski

parametri, poput albumina, leukocita, transferina i posebice feritina koji predstavlja vrijedan biomarker s obzirom na dokazanu značajnu negativnu korelaciju serumskih koncentracija i stupnja pothranjenosti.

Postoje tri osnovna cilja liječenja AN, a to su:

1. Normalizacija stanja uhranjenosti te općenito tjelesnog zdravlja
2. Uspostava normalnih prehrambenih navika
3. Psihoterapijski tretman.

Prioritet predstavlja hitno zbrinjavanje medicinskih komplikacija nakon čega slijedi nutritivna rehabilitacija uz detaljno razrađen plan odnosno način postizanja željene ciljane mase. Kako je u oboljelih psihološki čimbenik veoma bitan, motivacije radi dogovorno se odredi minimalna tjelesna masa koju treba doseći. Ciljnom tjelesnom masom smatra se ona koja je veća za 95% od premorbidne (osim u prethodno pretilih osoba) ili se uzima ona prisutna pri zadnjoj menstruaciji (1). Uvelike se razlikuje proces realimentacije djece i adolescenata s onim potrebnim populaciji odraslih. Prioritetan zadatak predstavlja uspostavljanje redovitih menstrualnih ciklusa dok se znanstveno utemeljen pristup uspostavljanja istih temelji na punom tjelesnom oporavku uz odgovarajući postotak razine tjelesne masti i normalan obrazac jedenja. Valja naglasiti kako je potrebnu „zdravu tjelesnu masu“ teže odrediti u mlađih adolescenata s primarnom amenorejom zbog nedostatka referentnih antropometrijskih standardnih vrijednosti (10).

### **1.1.5.1. Normalizacija stanja uhranjenosti i tjelesnog zdravlja**

Pri početku liječenja nerijetko je nužna hospitalizacija. Prema smjernicama American Academy of Pediatrics (AAP) iz 2005., modificiranim i definitivno prihvaćenim 2010., hospitalizacija je nužna za uspostavu normalnog obrasca hranjenja uz primjeren oporavak tjelesne mase te općenito stabilizaciju često i životnougrožavajućeg stanja. Stoga su utemeljeni kriteriji po kojim prisustvo barem jednog od navedenih predstavlja indikaciju za bolničko liječenje:

1. puls <50 otkucaja/min tijekom dana; <45 otkucaja/min noću
2. aritmija
3. sistolička vrijednost krvnog tlaka <90 mmHg
4. ortostatske promjene pulsa (>20 otkucaja/min) ili krvnog tlaka (>10 mmHg)
5. <75% idealne tjelesne mase ili gubitak tjelesne mase unatoč intenzivnom liječenju
6. postotak masnog tkiva <10%
7. temperatura tijela <35,5°C
8. odbijanje jedenja
9. neuspjeh izvanbolničke terapije

Indeks tjelesne mase <12 kg/m<sup>2</sup> neprikosnovena je indikacija za skrb u jedinici intenzivnog liječenja. Vrijedno je i obratiti pozornost na akutne psihijatrijske ili bilo koje druge pridružene dijagnoze, napose one koje interferiraju s poremećajem u jedenju (26).

Nutritivna potpora pri ambulantnom liječenju rezultira povećanjem mase do 0.5kg/tjedno dok tijekom hospitalizacije iznosi do 1.5kg/tjedno. U slučaju gubitka koštane mase, preporučuje se suplementacija vitaminom D i kalcijem. Pri ekstremnom strahu od debljanja, pribjegava se i psihofarmakoterapiji antipsihoticima ili anksioliticima čime se posredno postiže bolji uspjeh realimentacije (27).

Za većinu oboljelih početne kalorijske vrijednosti od 20 kcal/kg na dan, ili čak i više, pokažu se sigurnima, s naglaskom da taj početan unos ne bi smio biti niži no unos prije kontroliranog, praćenog hranjenja (28).

Preporuke realimentacije prikazane su u tablici 3.

**Tablica 3.** Preporuke postupka realimentacije za pothranjene pacijente s AN

| <i>Smjernice</i>             | <i>Dob</i> | <i>Kcal / kg</i> | <i>Kcal / dan</i> | <i>Porast<br/>energijskog<br/>unososa</i> | <i>Dodatci<br/>prehrani</i>                   |
|------------------------------|------------|------------------|-------------------|---|---|
| <b><i>NICE</i></b>           | *          | *                | *                 | 3500-7000<br>kcal dodatno<br>na tjedan    | multivitamini<br>i minerali<br>reducirani     |
| <b><i>JuniorMARSIPAN</i></b> | <18 godina | 5-20             | 1000              | 200 kcal<br>dnevno                        | ugljikohidrati<br>i hrana bogata<br>fosfatima |
| <b><i>America</i></b>        | <18 godina | *                | 1250-1750         | 250 kcal<br>dnevno                        | *   |

\* - nije specifično određeno

#### ***1.1.5.2. Uspostava normalnih prehrambenih navika***

Možda najveći izazov, naročito pri otpustu iz bolnice, predstavlja normalizacija prehrambenih navika. Vrlo važnu komponentu čini edukacija, odnosno pružanje kvalitetnih i stručnih informacija o prehrani i jedenju uz poštivanje želja i potreba svakog pacijenta ponaosob, s naglaskom da je veliki broj vegetarijanaca ili vegana. Ostaje upitna potreba za fizičkom aktivnošću (27).

#### ***1.1.5.3. Psihoterapija***

Psihoterapija je efikasnija od same farmakoterapije, no u velikom broju slučajeva postoji potreba za kombinacijom navedenih liječenja. Mentalni aspekt bolesti zahtijeva kognitivno bihevioralan pristup za prepoznavanje i rješavanje simptoma poremećaja jedenja te liječenje pridruženih psihijatrijskih simptoma. Ovisno o željama bolesnika, psihoterapija može biti individualna ili dio grupnog programa. Ključan je obiteljski tretman kojim svaki pojedinac treba uvidjeti svoju ulogu u razvoju i održavanju poremećaja te im se pokaže način na koji bi mogli poticati bolesnika ka normalnom funkcioniranju (10).

Kao u većini bolesti sa psihijatrijskom podlogom, kritično je priznanje problema i odluka za traženjem pomoći. Osnovna poteškoća jest nedostatak uvida u ozbiljnost stanja te prisutnost otpora u prihvaćanju pomoći. U starijih bolesnika zainteresiranost za posao može

poduprijeti poboljšanje, odnosno potaknuti psihosocijalni oporavak, a u mlađih se ono veže poglavito za školu (19, 27).

Što je osoba mlađa, to je ishod liječenja bolji i potpuniji. Pedijatrijski orijentirane strategije liječenja ostvaruju uspjeh u čak 86% oboljelih s mortalitetom <5% (7). Ipak, trenutno nema dovoljno čvrstih dokaza i definitivno točnih smjernica o ispravnom i individualno lako prilagodljivom postupku realimentacije s obzirom na dugoročan ishod, i postoji potreba za određenjem pristupa kojim se sigurno dovodi do optimalne tjelesne mase, ali možda još i važnije, do psihološkog zdravlja oboljelih (29). Upravo zbog te psihološke komponente bolesti, valja imati na umu kako nagli prirast na tjelesnoj masi u vrlo kratkom roku može biti kontraproduktivan za neke pacijente (30).

## **1.2. Realimentacijski sindrom**

Period realimentacije, odnosno ponovnog hranjenja, krije potencijalne opasnosti razvoja metaboličkih poremećaja objedinjenih pod nazivom - realimentacijski sindrom („Refeeding Syndrome – RS“). Zbog nedostatka potpune definicije i točnih preporuka za liječenje, unatoč brojnim posljedicama na zdravlje koje ima, ovom se terminu još uvijek nedovoljno pridaje pozornosti.

### **1.2.1. Povijesni pregled**

Tijekom i nakon Drugog svjetskog rata je u izgladnjivanih zatočenika po prvi put dotad uočeno stanje koje je uključivalo insuficijenciju srca, edeme, hipertenzivne krize i neurološke komplikacije. Nedugo nakon su provedeni eksperimenti “djelomičnog-gladovanja” sa 1600kcal dnevno pri kojima su sudionici nakon šest mjeseci takvog režima izgubili i do 24% tjelesne mase, da bi zatim prešli na visokokalorijske obroke što je posljedično u mnogih rezultiralo simptomima srčanog zatajenja (31). Tih istih godina je i u Japanu provedena studija u kojoj su sudjelovali zatvorenici koji su u period gladovanja uzimali 800-1000kcal dnevno te posljedično izgubili i do 40% tjelesne mase. U periodu realimentacije uz visokokalorijske obroke dobivali su i dodatke prehrani, odnosno kvasac, vitamin B1 i željezov sulfat. Nedugo nakon razvili su simptome koje danas povezujemo s realimentacijskim sindromom, neuropatiju i edeme, te je 21% njih završio letalno (32). Unatoč ranijim spoznajama, termin realimentacijskog sindroma su definirali Weinsier i Krumdieck tek 1981.godine kada su objavili kako su dva teško pothranjena pacijenta umrla nakon što im je davano 21-23g/kg/dan ugljikohidrata te 3,5g/kg/dan proteina parenteralnom prehranom (33).

### **1.2.2. Patogeneza realimentacijskog sindroma**

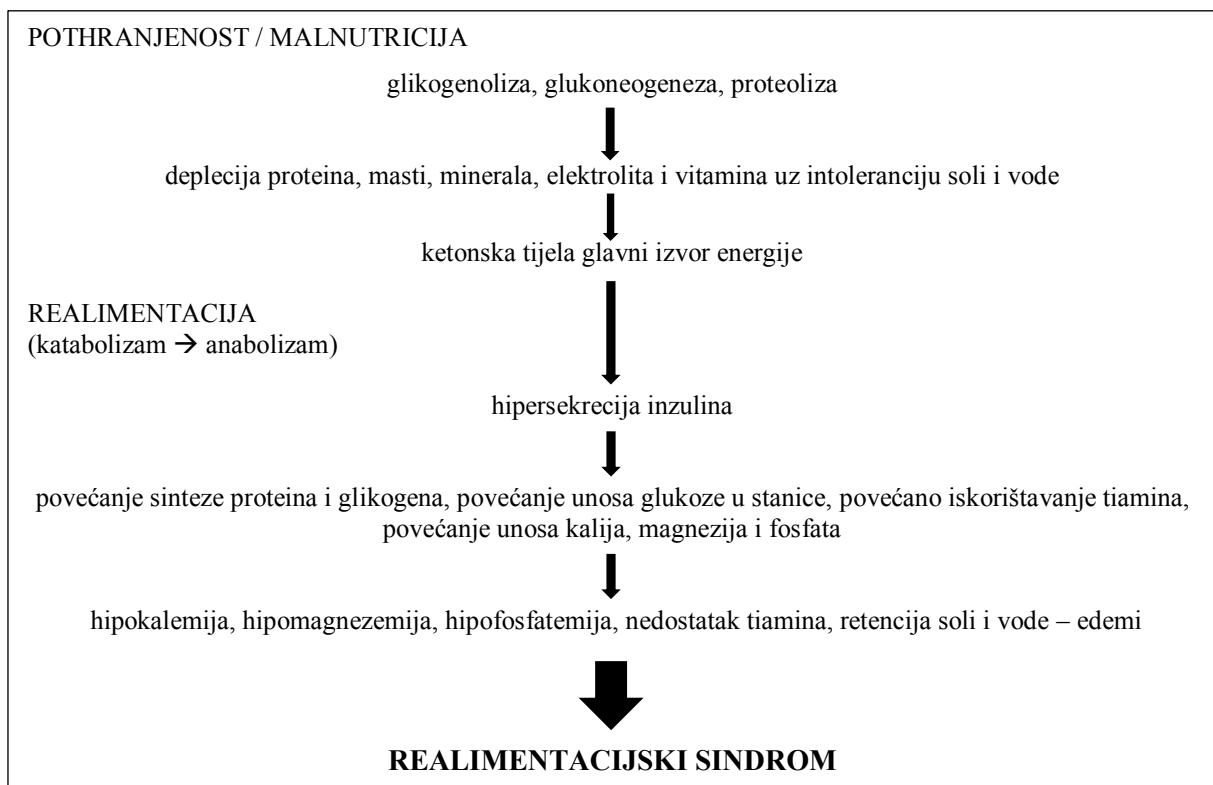
Patofiziološki mehanizam nije potpuno jasan.

Pothranjenost, primaran proces ili sekundarna manifestacija nekog patološkog stanja, nedvojbeno dovodi do katabolizma u cilju trošenja izvora pohranjene energije. Kroz 24-72h smanjuju se zalihe glikogena nakon čega uslijedi razgradnja mišića uz otpuštanje aminokiselina i naposljetku oslobađanje slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva, a sve to u cilju kompenzacije nedovoljnog kalorijskog unosa. Posljedično navedenim promjenama povećane su vrijednosti glukagona, a smanjene razine inzulina te započinju procesi glukoneogeneze i

ketogeneze (34) uz razvoj steatoze jetre i povišenje laboratorijskih vrijednosti alanin transferaze (ALT). Kad se tijelo navikne na ketogenezu, jetra smanjuje proizvodnju glukoze, mišićna i druga tkiva reduciraju uporabu ketonskih tijela što rezultira njihovim povećanim vrijednostima u krvi, a samim tim ih i mozak iskorištava za rad više no glukoze. Laboratorijski nalazi elektrolita su normalni, unatoč smanjenju unutarstaničnih zaliha, poglavito fosfata (35).

U trenutku kada započne realimentacija, organizam iz katabolizma prelazi u anabolizam te se povećano luči inzulin, a ugljikohidrati, odnosno glukoza, ponovno postaje primarni izvor energije (36). Nastaje „*transcelularni shift*“ elektrolita koji dovodi do povećanih potreba za intermedijarnim metabolitima glikolize, kao što su tiamin i fosfati koje organizam treba za proizvodnju energijski bitnog adenozin trifosfata (ATP-a) i 2,3 difosfoglicerata (2,3 DPG-a) u svrhu posrednika pri prijenosu kisika s hemoglobina (37). Spomenuti „*shift*“ elektrolita dovodi do izvanstaničnog povećanja razine natrija pa tako i retencije vode što rezultira ekspanzijom vanstaničnog prostora. Nastaju periferni edemi uz povećanje volumnog opterećenja srca uz jasan rizik od mogućeg zatajenja srca, a zbog obrata u koncentraciji elektrolita, na račun povećanja unutarstaničnih vrijednosti, slijedi manjak serumskih vrijednosti fosfora, kalija i magnezija (36). Elektrolitni disbalans je najčešće prisutan prvih par dana od početka realimentacije.

Slika 3 prikazuje sažetak patofiziološkog mehanizma RS-a.



**Slika 3.** Patofiziologija realimentacijskog sindroma.

### 1.2.3. Temeljna obilježja realimentacijskog sindroma

Publicirani su brojni sustavni pregledi, no većina ih se temelji specifično na pojedine aspekte RS. Izdvajaju se dva velika područja, a to su poremećaji elektrolita, uz naglasak na hipofosfatemiju te oštećenja jetre.

Hipofosfatemija, koja dovodi do mišićne slabosti i rabdomiolize te nedostatne hematopoeze uz redukciju prijenosa kisika, je poglavito uzrokovana povećanim lučenjem inzulina tijekom realimentacijske faze. Pri početku gladovanja zalihe fosfora se smanjuju, a kasnije kroz metabolizam masti kao glavnog izvora energije, ne stvara se novi ATP. U trenutku kad organizam procesom realimentacije prijeđe na uporabu glukoze kao primarnog staničnog goriva, potreba za fosforom, odnosno ATP-om, naglo poraste (38). U pedijatrijskoj populaciji, normalne laboratorijske vrijednosti fosfata u dojenčadi su 1.3-2.6 mmol/L, a u dobi od 1 do 16 godina 0.9-1.8 mmol/L (39). Niskim vrijednostima smatraju se one manje od 0.8 mmol/L, blagom hipofosfatemijom 0.5 mmol/L, a ozbiljnom manje od 0.3 mmol/L (34). Ako vrijednosti fosfata padnu ispod 0.4 mmol/L, potrebna je hospitalizacija u jedinici intenzivnog liječenja (28). Rizični čimbenici za razvoj hipofosfatemije su više vrijednosti hemoglobina, niže razine prealbumina te niže koncentracije kalija uz niski indeks tjelesne mase (29) s napomenom kako se gotovo uvijek javlja pri tjelesnoj masi koja je <70% idealne tjelesne mase (40). Također, vjerojatnije je kako će se češće pojaviti u starijih bolesnika, a pretpostavlja se kako je to zbog mogućeg duljeg trajanja bolesti, dužeg perioda gladovanja ili zbog većeg broja proizašlih komplikacija (41). S druge strane, zaštitni čimbenici povezani su s višim ITM, višim koncentracijama kalija i višim serumskim vrijednostima prealbumina (29).

Laboratorijske vrijednosti transaminaza su povišene u oko 50% oboljelih čak i prije početka realimentacije, dok se u još 25% očituje isto tijekom provedbe realimentacije (29). Ustanovljena je obrnuto proporcionalna veza koncentracije transaminaza i indeksa tjelesne mase, a porast istih je gotovo uvijek vidljiv kad ITM padne na izrazito niske vrijednosti, obično niže od 12kg/m<sup>2</sup> (40). U izuzetno pothranjenih bolesnika upravo ta veza može poslužiti kao marker ozbiljnosti bolesti i vodič kroz monitoring i liječenje (42). Eliminacijom drugih potencijalnih uzroka jetrenih oštećenja, ustanovljeno je kako su promjene transaminaza u većini slučajeva jetrene etiologije. U slučaju kada je porast transaminaza ustanovljen prije početka faze hranjenja, pretpostavlja se kako odgovara protektivnoj autofagiji koja rezultira oštećenjem hepatocita, a uzrokovana je prethodnim gladovanjem (29). Zbog povećane permeabilnosti citoplazmatske membrane (40), u njih je porast obično manje od 10 puta viši od gornje granice referentnih vrijednosti te se relativno lako i brzo, s medijanom od 20 dana, vraća u normalu,



dakako uz adekvatnu realimentaciju i prirast tjelesne mase (29) te nema histološki vidljive nekroze (40), kao ni insuficijencije jetre. Ipak, u slučaju da gladovanje potraje i dalje uz prateći pad ITM ispod kritičnih  $13 \text{ kg/m}^2$ , autofagija prestaje biti protektivna te dolazi do smrti hepatocita te posljedično zatajenja jetre (42). Ako postoji opravdana sumnja u neko predležće patološko stanje jetre ili vrijednosti aminotransferaza ne padaju unatoč porastu tjelesne mase, vrši se daljnja evaluacija laboratorijskih nalaza u svrhu pronalaska eventualnih sekundarnih uzroka jetrenog oštećenja (9). Ultrazvučnim pregledom jetre može se pokušati odrediti uzrok povećanih vrijednosti jetrenih enzima. Ako je ultrazvučna slika jetre normalna, radi se o gladovanju kao uzročniku promjena laboratorijskih nalaza, ali ako je na ultrazvuku vidljiva steatoza jetre, povećane vrijednosti enzima su vjerojatnije uzrokovane procesom realimentacije (43).

#### **1.2.4. Čimbenici rizika**

Rizični čimbenici su rijetko, gotovo nikako, prisutni u oboljelih hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja dok je na bolničkim odjelima vjerojatna pojava predispozicije za razvoj realimentacijskog sindroma (44), no može se reći kako je svako pothranjeno dijete podložno riziku (45). Hipofosfatemija je glasila kao vrlo osjetljiv marker za razvoj RS, dok je u zadnjim studijama jedini značajni prediktor indeks tjelesne mase (29). U najvažnije rizične čimbenike se ubrajaju vrlo nizak ITM ( $<13 \text{ kg/m}^2$ ), tjelesna masa  $<70\%$  medijana ITM ili vrlo brzi gubitak na tjelesnoj masi kao i anamnestički podaci o pojavi RS (45). Dodatan rizik predstavljaju elektrolitni disbalans ili poremećaj rada i funkcije bubrega prije početka realimentacije, infekcije te neka druga oštećenja vitalnih organa, naročito srca i jetre. U slučaju pojave nekog od navedenih čimbenika, potrebno je sniziti kalorijski unos na svega 5-10 kcal/kg na dan što s druge strane dovodi do potencijalne opasnosti od nedostatnog hranjenja što također može rezultirati životnom ugrozom. Ako ne postoji izričita kontraindikacija, kao što je izrazito ozbiljan RS, preporučuje se takve pacijente monitorirati te bilježiti vrijednosti elektrolita, posebice fosfata, svakih 12h uz postupan porast kalorijskog unosa do 20 kcal/kg na dan tijekom sljedeća dva dana (44).

### 1.2.5. Prevencija; smjernice za liječenje

Smanjenjem vrijednosti kalorijskog unosa na spomenutih 5-10 kcal/kg na dan uz reevaluiranje serumskih koncentracija elektrolita može se i prevenirati i liječiti realimentacijski sindrom (29). Junior MARSIPAN (MANagement of Really SICK Patients with Anorexia Nervosa) smjernice preporučuju početak s 200 kcal/dan te postupan porast unosa ovisno o biokemijskim nalazima (28), no ipak većina studija ne daje točno definirane početne vrijednosti već se preferira kliničko iskustvo više od znanstvenih dokaza (40). U slučaju zabilježbe pada fosfata, do stabilizacije koncentracije je poželjno ostati na trenutnoj kalorijskoj razini, ne reducirati unos iste. U visokorizičnih pacijenata te onih hranjenih nazogastričnom sondom, laboratorijski nalazi krvi se provjeravaju jednom dnevno tijekom prvih 3-5 dana, ako je prisutna i hipofosfatemija ili izrazit elektrolitni disbalans, i dva puta dnevno. Nakon idućih 7-10 dana, ponovno se preporučuje provjera krvnih nalaza zbog rizika od pojave kasnog realimentacijskog sindroma. U oboljelih koji nisu hospitalizirani, nisu u visokorizičnoj skupini te su hranjeni oralno, individualno se prilagodi potreba za vađenjem krvi.

U standardnom terapijskom postupku nije propisana uporaba tiamina, multivitamina ili nadopuna fosfata, no hrana s više fosfata (npr. mlijeko) može poslužiti kao adjuvantna u prevenciji RS (28). Ostaje nejasno trebaju li pacijenti primati profilaktički fosfate pri inicijaciji realimentacije nevezano za laboratorijske vrijednosti ili je bolje davati ih tek kad se potvrdi hipofosfatemija (29). U jednoj studiji dokazana je pojava realimentacijske hipofosfatemije u čak trećine oboljelih kojima nije davana profilaksa fosfata, dok je ista ustanovljena kao zdravstveno sigurna i neštetna. S druge strane, hiperfosfatemija zbog potencijalnog predoziranja fosfatima može dovesti do komplikacija kao što su proljevaste stolice i nepotpuna apsorpcija hranjivih tvari uz prisustvo abdominalne boli. Zaključno, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se definirala optimalna doza profilakse fosfata i utvrđivanje prikladnog odgovora na hiperfosfatemiju (46). Postoji debata i oko preventivne primjene tiamina, čiji manjak može dovesti do Wernickove encefalopatije ili Wernick – Korsakoffljeva sindroma (47), neuroloških stanja koja mogu dovesti do ireverzibilnih oštećenja središnjeg živčanog sustava, manifestirajući se simptomima zbunjenosti, demencije ili ataksije (48).

Uvijek se preferira enteralan način hranjenja nad parenteralnim. Prema studijama rađenim na populaciji odraslih, kada bolesnik tolerira enteralnu primjenu 60% potrebnog dnevnog kalorijskog unosa, može se prestati s parenteralnom prehranom. Ipak, zbog manjka kvalitetnih pedijatrijskih studija, neki se pedijatri ne odlučuju na potpuni prelazak na enteralnu prehranu sve dok ne ostvare unos od 100% dnevnih potreba (47). Općenito, dnevni kalorijski

unos za djecu i adolescente, u dobi od 9 do 19 godina, je sastavljen od 45-65% ugljikohidrata, prvenstveno dekstroze, 25-35% masti te 10-30% proteina (49).

Unatoč i teškim komplikacijama nastalima u početnoj fazi realimentacije, zaključeno je kako su ipak samo privremeno prisutne te većinski dio ih se razrješava tijekom 2 mjeseca od početnog porasta tjelesne mase. Ključ uspješnog liječenja čini isključivo integrirani multidisciplinarni individualizirani pristup oboljelima (30).

## **2. CILJ I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovog istraživanja ispitati pojavnost i obilježja realimentacijskog sindroma na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu i Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split, a posredno i dinamiku pojavljivanja anoreksije nervoze u dječjoj populaciji, opis medicinskih intervencija i dijetetskih mjera, kao i rezultate primjenjivanog liječenja uz usporedbu s relevantnim svjetskim istraživanjima.

**Hipoteze:**

1. Značajan prediktor razvoja realimentacijskog sindroma predstavlja indeks tjelesne mase
2. Potreban je pojačan nadzor vitalnih i biokemijskih parametara pacijenata u svrhu prepoznavanja ključnih prediktora razvoja realimentacijskog sindroma
3. U oboljelih s hepatocelularnom lezijom uzrokovanom gladovanjem, uvođenje nutritivne potpore dovodi do dodatnog povišenja jetrenih transaminaza
4. Trećina oboljelih od AN procesom realimentacije razvija značajnu hipofosfatemiju
5. Supstitucijska terapija fosfatima je ključna za prevenciju i liječenje realimentacijskog sindroma

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ustroj istraživanja**

Riječ o presječnom retrospektivnom istraživanju provedenom u dva bolnička centra.

### **3.2. Ispitanici**

U ovo retrospektivno presječno istraživanje bilo je uključeno 140 ispitanika životne dobi od 11 do 20 godina, od kojih je 125 bilo hospitalizirano na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu te 15 na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split pod dijagnozom AN i EDNOS u razdoblju od 1.siječnja 2014. do 1.lipnja 2019. godine.

Dijagnoza anoreksije nervoze postavljena je na temelju kriterija DSM-V klasifikacije (20).

#### **Kriteriji uključenja:**

1. Svi pacijenti s dijagnozom anoreksije nervoze (AN) ili nespecifičnog poremećaja u jedenju (EDNOS) koji prije inicijalnog dolaska nisu imali prethodne hospitalizacije zbog poremećaja u jedenju.
2. Svi pacijenti s dijagnozom anoreksije nervoze (AN) ili nespecifičnog poremećaja u jedenju (EDNOS) koji su prethodno bili hospitalizirani, ali su tijekom ponovna boravka razvili elemente realimentacijskog sindroma (RS).

#### **Kriteriji isključenja:**

1. Pacijenti oboljeli od drugih poremećaja u jedenju.
2. Pacijenti s anamnestički otprije poznatim dijagnozama poremećaja u jedenju i prethodnim hospitalizacijama zbog istih ako nema elemenata RS.
3. Pacijenti s postojanjem organske bolesti kao uzrokom pothranjenosti.
4. Pacijenti s nedostatnim podacima.

### **3.3. Metode prikupljanja podataka**

Podatci su prikupljeni iz digitalne arhive službene bolničke medicinske dokumentacije Centra za poremećaje u jedenju djece i adolescenata KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu te pretraživanjem pisanog protokola i pismohrane povijesti bolesti Odjela za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split.

### 3.4. Mjerenja i druga opažanja

Za svakog pacijenta uzeti su sljedeći podatci :

1. Ime i prezime pacijenta, te dob;
2. Dijagnoza - podtip bolesti;
3. Evidencija o ekscesivnom i opsesivnom vježbanju ili namjernom povraćanju odnosno uzimanju laksativa, a sve u svrhu redukcije TM;
4. Antropometrijskim mjerenjem su dobiveni podatci o TM koja se mjeri medicinskom vagom s utezima (Seca, UK) i tjelesnoj visini koja se mjeri pomoću stadiometra bez obuće. Na temelju ovih podataka izračunat je ITM, a određen je i Z-score uz pomoć kalkulatora ITM - percentila za dob koji se automatski prilagođava razlikama u visini, dobi i spolu, što ga čini jednim od najboljih alata za procjenu težine djeteta koje raste. Ujedno je određena idealna tjelesna masa za dob i spol (IBW) uz evidenciju odstupanja od iste (%IBW) putem jednadžbe:  $\%IBW = ( TM / IBW ) \times 100$ ;
5. Pratila se godina pojave bolesti i trajanje bolesti u mjesecima, kao i TM prije bolesti, a % gubitka TM od početka bolesti računao se prema sljedećoj jednadžbi:  
 $\% \text{ gubitka TM} = [ (TM \text{ prije anoreksije} - TM) / TM \text{ prije anoreksije} ] \times 100$ ;
6. Prikupljene su i informacije o postojanju menstruacije, te ako se razvila amenoreja određeno je njezino trajanje na temelju podatka o zadnjoj menstruaciji;
7. Od laboratorijskih parametara - serumske koncentracije fosfata, gdje P1 predstavlja koncentraciju izmjerenu prvi dan hospitalizacije, a P2 se odnosi na koncentraciju evidentiranu nakon ordiniranja nutritivne potpore, te jetrene transaminaze (alanin transaminaza - ALT, aspartat transaminaza - AST) uz reevaluaciju istih tijekom realimentacije (ALT realimentacija, AST realimentacija). Koncentracija fosfata  $\leq 1,07$  mmol/L se uzela kao granična pri određivanju prisustva hipofosfatemije, dok su koncentracije jetrenih transaminaza  $\geq 40$  U/I evidentirane kao povišene vrijednosti, sve temeljeno na referentnim intervalima laboratorija bolnica koje su sudjelovale u istraživanju;
8. Bilježile su se kalorijske vrijednosti nutritivne potpore te podatci o načinu konzumacije iste - peroralno ili putem nazogastrične sonde (NGS);
9. Bile su evidentirane ehografske promjene jetre po tipu pojačane ehogenosti što bi govorilo u prilog masne infiltracije jetre odnosno jetrene steatoze;
10. Evidencija o ordiniranju supstitucijske terapije fosfatima.



### 3.5. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podatci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta te Microsoft Excel za izradu tabličnog prikaza. Statistička obrada podataka je napravljena pomoću programskog paketa SPSS (20, Statistical Package for the Social Sciences; IBM Corp, Armonk, NY, SAD), uz odabranu razinu statističke značajnosti modela  $P < 0,05$ . Grafička obrada podataka je pripremljena pomoću programa MS office Excel (Microsoft Corporation, SAD) i SPSS-a. U analizi podataka su korišteni parametrijski i neparametrijski testovi. Pomoću metoda deskriptivne statistike došlo se do podataka o aritmetičkoj sredini i standardnoj devijaciji, medijanu, varijaciji, najmanjoj i najvećoj vrijednosti. Kvantitativni su podatci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom te medijanom i rasponom, dok su kategorijske varijable izražene apsolutnim brojevima i postocima. Za testiranje prosječne razlike aritmetičke sredine nezavisnih uzoraka koristio se T-test. Razlike srednjih vrijednosti kvantitativnih podataka između skupina testirane su T-testom za nezavisne uzorke ili Mann - Whitney U - testom, ovisno o razdiobi podataka. Povezanost kategorijskih varijabli testirana je  $\chi^2$  – testom, a jedna hipoteza je testirana pomoću neparametrijskog Wilcoxon Signed Rank testa ili testa sume rangova koji se koristi za testiranje značajnosti rezultata dobivenih u rezultatima prije i nakon za istu grupu ispitanika pod uvjetom kako se radi o zavisnom uzorku. Za izračun korelacije između pojedinih varijabli je korišten Spearmanov test korelacije jer se uočilo kako iste nemaju linearnu vezu i kako nisu u potpunosti normalno distribuirane.

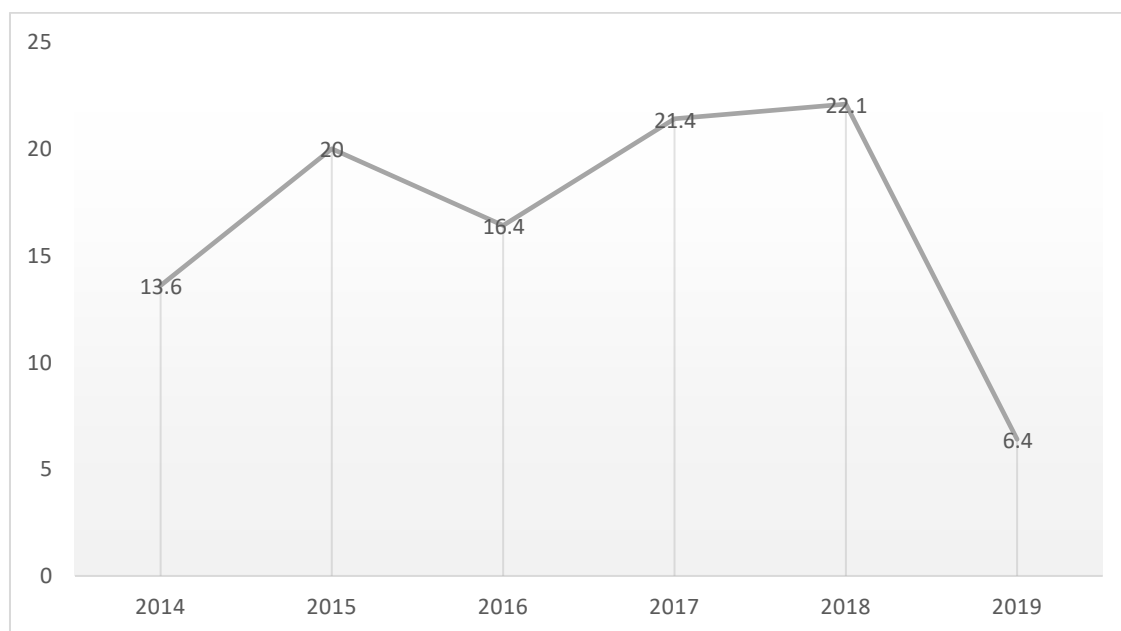
## **4. REZULTATI**

U studiju je uključeno ukupno 140 ispitanika životne dobi od 11 do 20 godina, od kojih je 125 bilo hospitalizirano na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu te 15 na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split pod dijagnozom AN i EDNOS u razdoblju od 1.siječnja 2014. do 1.lipnja 2019. godine. Od navedenih 140 pacijenata, njih 11 je bilo hospitalizirano dva ili više puta te su isti uključeni u istraživanje isključivo ako su u nekom od ponovnih boravaka razvili simptome realimentacijskog sindroma. Prosječna životna dob ispitanika iznosila je  $14,9 \pm 1,8$  godina. Od ukupnog broja oboljelih 137 (97,86%) je ženskog spola dok su 3 (2,14%) ispitanika muškog spola.

U našem istraživanju zabilježena je pojava realimentacijskog sindroma u 31 (22%) ispitanika, uz 95%CI: 15-31,4%.

Od ukupnog broja oboljelih:

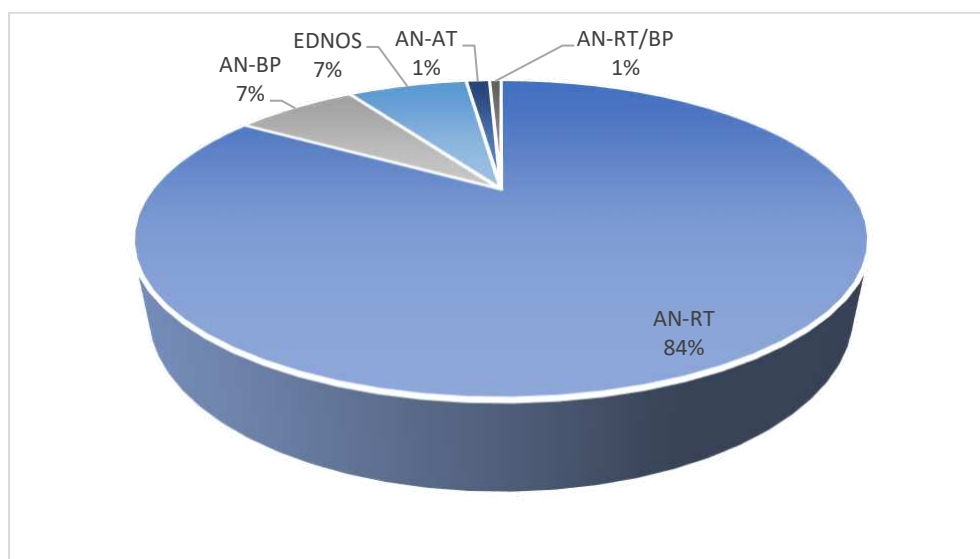
- 19 (13,6%) ispitanika je liječeno 2014.godine,
- 28 (20%) 2015.,
- 23 (16,4%) 2016.,
- 30 (21,4%) 2017.,
- 31 (22,1%) 2018.,
- 9 (6,4%) od 1. do 6.mjeseca 2019.godine (Slika 4).



**Slika 4.** Raspodjela ispitanika s obzirom na godinu hospitalizacije

Od ukupnog broja oboljelih:

- 117 (83,6%) ispitanika je imalo restriktivni tip anoreksije nervoze (AN-RT), uz 95%CI: 69-99,9%,
- 10 (7,1%) bulimičko purgativni tip anoreksije nervoze (AN-BP), uz 95%CI: 3,4-13%,
- 10 (7,1%) ih je pripadalo skupini nespecifičnih poremećaja u jedenju (EDNOS), uz 95%CI: 3,4-13%,
- 2 (1,4%) oboljelih je imalo atipični oblik anoreksije nervoze (AN-AT), uz 95%CI: 0,2-5,2%, a samo
- 1 (0,7%) osoba imala je kombinaciju AN-RT i AN-BP (Slika 5).



**Slika 5.** Raspodjela ispitanika s obzirom na dijagnozu bolesti

Tablica 4 prikazuje vjerojatnost razvoja realimentacijskog sindroma uspoređujući životnu dob ispitanika, prakticiranje povraćanja ili ekscesivnog vježbanja, konzumaciju laksativa te fiziološke funkcije, odnosno trajanje amenoreje. Nismo dokazali statistički značajnu razliku u životnoj dobi ispitanika u kojih je zabilježen RS ( $T=1,84$ ;  $P=0,071$ ) kao ni statističku značajnu povezanost ekscesivnog vježbanja ( $\chi^2=0,018$ ;  $P=0,893$ ) ili povraćanja ( $\chi^2=0,030$ ;  $P=0,862$ ) u odnosu na oboljele koji nisu razvili RS. U obrađenoj skupini oboljelih samo je jedna pacijentica koristila laksative te ista nije razvila elemente RS. Razdioba ispitanica prema primarnoj odnosno sekundarnoj amenoreji ili prema očuvanom menstrualnom ciklusu nije dokazana kao statistički značajna za pojavnost RS ( $\chi^2=0,769$ ;  $P=0,681$ ). Medijan duljine trajanja amenoreje za 3,5 mjeseca je veći u skupini ispitanica s dijagnozom RS u odnosu na skupinu bez RS ( $Z=3,7$ ;  $r=0,31$ ;  $P<0,001$ ).

**Tablica 4.** Vjerojatnost pojave realimentacijskog sindroma u odnosu na životnu dob, promjene navika i fizioloških funkcija

|                                     |                          | RS              |               |                  | P       |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|------------------|---------|
|                                     |                          | Ukupno          | Ne            | Da               |         |
| <b>Dob (godine)</b>                 | Prosjek ± SD             |                 | 14,7±1,8      | 15,4 ±1,6        | 0,071*  |
| <b>Vježbanje; n(%)</b>              | Ne                       | 64 (46)         | 49 (45)       | 15 (48)          | 0,893** |
|                                     | Da                       | 76 (54)         | 60 (55)       | 16 (52)          |         |
| <b>Laksativi</b>                    | Ne                       | 139 (99)        | 108 (99)      | 13 (100)         |         |
|                                     | Da                       | 1 (1)           | 1             | 0                |         |
| <b>Povraćanje</b>                   | Ne                       | 121 (86)        | 95 (87)       | 26 (84)          | 0,862** |
|                                     | Da                       | 19 (14)         | 14 (13)       | 5 (16)           |         |
| <b>Amenoreja</b>                    | primarna                 | 28 (20,4)       | 20 (18,9)     | 8 (25,8)         | 0,681** |
|                                     | sekundarna               | 93 (67,9)       | 73 (68,9)     | 20 (64,5)        |         |
|                                     | očuvan ciklus            | 16 (11,7)       | 13 (12,3)     | 3 (9,7)          |         |
| <b>Trajanje amenoreje (mjeseci)</b> | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 5 (3-9,7; 1-36) | 5 (3-7; 1-36) | 8,5 (6-12; 4-36) | <0,001† |

\*T-test za nezavisne uzorke; \*\* $\chi^2$  test; † Mann-Whitney test

U Tablici 5 je prikazana vjerojatnost razvoja RS s obzirom na dob oboljenja i duljinu trajanja bolesti kao i promjene antropometrijskih mjera. Nismo dokazali statistički značajnu razliku dobi ispitanika u vrijeme početka bolesti s pojavom RS ( $T=0,627$ ;  $P=0,534$ ), ali je medijan duljine trajanja bolesti za 6 mjeseci veći u ispitanika s RS, u odnosu na oboljele bez RS ( $Z = 3,2$ ;  $r=0,27$ ;  $P=0,001$ ). Nije potvrđena statistički značajna razlika u pojavnosti RS pri gubitku većeg postotka tjelesne mase u odnosu na manji ( $Z=1,9$ ;  $P=0,059$ ). Statistički značajnim podacima pokazali su se medijan postotka idealne tjelesne mase (%IBW), koji je za 5% manji u skupini ispitanika s dijagnozom RS ( $Z=2,6$ ;  $r=0,22$ ;  $P=0,009$ ) te prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM), koja je za  $0,9 \text{ kg/m}^2$  (95%CI: 0,16-1,7) manja ( $T=2,43$ ;  $P=0,019$ ) u skupini ispitanika s dijagnosticiranim RS u odnosu na skupinu koja isti nije manifestirala.

**Tablica 5.** Vjerojatnost pojave realimentacijskog sindroma s obzirom na antropometrijske mjere.

|   |                          | RS                               |                                  |                                  |         |
|---|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
|   |                          | Ukupno                           | Ne                               | Da                               | P       |
| <b>Dob oboljenja (godine)</b>             | Prosjeak ± SD            | 13,8 ± 1,7                       | 13,8 ± 1,7                       | 14 ± 1,9                         | 0,534*  |
| <b>Duljina trajanja bolesti (mjeseci)</b> | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 8 (5-14; 1-60)                   | 7 (5-12; 1-48)                   | 13 (7-24; 2-60)                  | 0,001** |
| <b>Gubitak TM (%)</b>                     | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 22 (16-30; 4-66)                 | 21 (16-29; 4-44)                 | 26 (17-33; 7-66)                 | 0,059** |
| <b>%IBW</b>                               | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 75 (68-81; 54-98)                | 76 (69-82; 55-98)                | 71 (64-76; 54-95)                | 0,009** |
| <b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>             | Prosjeak ± SD            | 15,2 ± 1,9<br>(95%CI: 14,9-15,6) | 15,4 ± 1,9<br>(95%CI: 15,1-15,8) | 14,5 ± 1,8<br>(95%CI: 13,8-15,2) | 0,019*  |

\**T-test za nezavisne uzorke*; \*\**Mann-Whitney test*

Nutritivnu potporu te način ordiniranja iste, podatke o davanju supstitucijske terapije fosfatima, kao i intenzivan nadzor vitalnih i biokemijskih parametara prikazuje Tablica 6. Svi oboljeli su imali nutritivnu potporu, no nismo dokazali statistički značajnu razliku u kalorijskoj vrijednosti prehrane u odnosu na pojavnost RS ( $Z=1,53$ ,  $P=0,126$ ). Supstitucijska terapija fosfatima ordinirana je 6 puta češće oboljelima s dijagnosticiranim RS nego onima bez RS ( $\chi^2=29$ ,  $P<0,001$ ). Nismo dokazali statistički značaj pojave RS u ispitanika hranjenih putem nazogastrične sonde ( $\chi^2=2,7$ ;  $P=0,102$ ) ili bolesnika hranjenih isključivo peroralnim putem ( $\chi^2=2,293$ ;  $P=0,231$ ). Intenzivan nadzor vitalnih funkcija monitorom je 1,5 put češće uporabljiv u skupini ispitanika s RS u odnosu na skupinu bez RS ( $\chi^2=4,1$ ;  $P=0,042$ ).

**Tablica 6.** Nutritivna potpora, supstitucijska terapija fosfatima i intenzivan nadzor vitalnih i biokemijskih funkcija u odnosu na pojavu RS

|  |         | RS                        |                           |                            |          |
|--|---------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|----------|
|  |         | Ukupno                    | Ne                        | Da                         | P        |
| <b>Nutritivna potpora (kcal)</b>           | Medijan | 1200 (800-1600; 300-2200) | 1200 (800-1600; 300-2000) | 1200 (1200-2000; 600-2200) | 0,126*   |
| <b>Fosfati (n%)</b>                        | Ne      | 113 (81)                  | 99 (91)                   | 14 (45)                    | <0,001** |
|  | Da      | 27 (19)                   | 10 (9)                    | 17 (55)                    |          |
| <b>NG sonda (n%)</b>                       | Ne      | 93 (67)                   | 77 (71)                   | 16 (53)                    | 0,102**  |
|  | Da      | 45 (33)                   | 31 (29)                   | 14 (47)                    |          |
| <b>Hrana per os (n%)</b>                   | Ne      | 2 (1,4)                   | 1 (0,9)                   | 1 (3,3)                    | 0,231**  |
|  | Min     | 88 (66,3)                 | 66 (61,1)                 | 22 (73,3)                  |          |
|  | Da      | 48 (34,8)                 | 41 (38)                   | 7 (23,3)                   |          |
| <b>Intenzivni nadzor vitalnih funkcija</b> | Ne      | 70 (50)                   | 60 (55)                   | 10 (32)                    | 0,042**  |
|  | Da      | 70 (50)                   | 49 (45)                   | 21 (68)                    |          |

\*Mann-Whitney test; \*\* $\chi^2$  test

Serumske koncentracije fosfata su bile u većini slučajeva višekratno dokumentirane pa Tablica 7 prikazuje koncentracije pri početku i pri kraju hospitalizacije. Medijan koncentracija serumskih fosfata pri početku realimentacije (P1) je za 0,26 mmol/L manji u skupini ispitanika s RS u odnosu na skupinu bez RS ( $Z=4,88$ ;  $r=0,42$ ;  $P<0,001$ ) što predstavlja statistički značajnu razliku. Serumske koncentracije fosfata pri kraju hospitalizacije (P2) nisu se statistički značajno razlikovale u ispitanika s RS u odnosu na one bez RS ( $Z=1,08$ ;  $P=0,281$ ).

U našem uzorku je 37% ispitanika sa serumskim koncentracijama fosfata (P)  $\leq 1,07$  mmol/L uz 95%CI: 27-49%. Udio bolesnika s  $P \leq 1,07$  mmol/L je za 2,6 puta veći u skupini ispitanika s RS u odnosu na skupinu bez RS ( $\chi^2 = 18$ ,  $P<0,001$ ).

**Tablica 7.** Serumske koncentracije fosfata

|               |                                | RS                             |                                |                                |          |
|---------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
|               |                                | Ukupno                         | Ne                             | Da                             | P        |
| <b>P1</b>     | Medijan<br>(Q1-Q3;<br>min-max) | 1,15 (0,99-1,29;<br>0,49-1,49) | 1,19 (1,05-1,3;<br>0,81-1,49)  | 0,93 (0,73-1,15;<br>0,94-1,43) | <0,001*  |
| <b>P2</b>     | Medijan<br>(Q1-Q3;<br>min-max) | 1,32 (1,23-1,43;<br>0,93-1,72) | 1,33 (1,25-1,44;<br>1,04-1,72) | 1,29 (1,15-1,43;<br>0,93-1,61) | <0,281*  |
| <b>P1; n%</b> | $\leq 1,07$                    | 50 (37)                        | 28 (27)                        | 22 (71)                        | <0,001** |
|               | $> 1,07$                       | 85 (63)                        | 76 (73)                        | 9 (29)                         |          |

\*Mann-Whitney test, \*\* $\chi^2$  test



Zbog hipofosfatemije u nekih ispitanika, postojala je potreba za ordiniranjem supstitucijske terapije fosfatima te je učinak na serumske koncentracije fosfata prikazan u Tablici 8. Od 27 ispitanika kojima je ordinirana spomenuta terapija, u 26 ispitanika je došlo do statistički značajnog porasta serumskih koncentracija fosfata nakon primijenjene terapije dok je u jednog ispitanika vrijednost bila nepromijenjena ( $Z=4,46$ ;  $P<0,001$ ). Medijan promjene iznosi 0,42. U 9 od 10 ispitanika bez RS došlo je do porasta vrijednosti fosfata nakon supstitucijske terapije fosfatima ( $Z=2,67$ ;  $P=0,008$ ). U svih 17 ispitanika s RS došlo je do porasta vrijednosti fosfata nakon supstitucijske terapije. Medijan promjene je 0,48 ( $Z=3,6$ ;  $P<0,001$ ).

**Tablica 8.** Serumske koncentracije fosfata prije i nakon supstitucijske terapije fosfatima

|   |                                | Prije terapije                      | Nakon terapije                   | Razlika                             | P       |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---------|
| <b>Fosfati ukupno<br/>(27 ispitanika)</b>   | Medijan<br>(Q1-Q3;<br>min-max) | 0,81 (0,71-<br>0,98; 0,49-<br>1,85) | 1,29 (1,14-1,43;<br>0,83-1,85)   | 0,42 (0,29-<br>0,56; 0-1,12)        | <0,001* |
| <b>Fosfati - bez RS<br/>(10 ispitanika)</b> | Medijan<br>(Q1-Q3;<br>min-max) | 0,95 (0,86-<br>1,04; 0,81-<br>1,85) | 1,355 (1,21-<br>1,45; 1,05-1,85) | 0,345 (0,19-<br>0,50; 0-0,62)       | 0,008*  |
| <b>Fosfati - s RS<br/>(17 ispitanika)</b>   | Medijan<br>(Q1-Q3;<br>min-max) | 0,75 (0,64-<br>0,81; 0,49-1,1)      | 1,26 (1,13-1,39;<br>0,93-1,62)   | 0,48 (0,36-<br>0,67; 0,13-<br>1,12) | <0,001* |

\**Wilcoxon Signed Ranks Test*

U Tablici 9 su prikazane ehografske i laboratorijske promjene jetre po tipu hepatocelularne lezije jetre i/li povišenih vrijednosti jetrenih enzima. U 4 ispitanika ultrazvukom abdomena su zabilježene promjene jetrenog tkiva po tipu masne infiltracije - steatoze. Pojava laboratorijskih promjena po tipu hepatocelularne lezije jetre je za 8,7 puta češća u skupini ispitanika s dijagnozom RS u odnosu na udio lezija u skupini ispitanika bez RS ( $\chi^2=68$ ;  $P<0,001$ ). Dokazane su statistički značajne promjene, odnosno povećanja vrijednosti, aminotransferaza (ALT i AST) u ispitanika s RS u usporedbi s ispitanicima bez RS pri prijemu na hospitalizaciju što se očituje povećanjem medijana vrijednosti ALT za 26 U/L ( $Z=4,24$ ;  $r=0,36$ ;  $P<0,001$ ) te AST za 14 U/L ( $Z=5,29$ ;  $r=0,45$ ;  $P<0,001$ ). Tijekom realimentacije također su zabilježene statistički značajne promjene aminotransferaza što je rezultiralo povećanjem medijana vrijednosti ALT za 77,5 U/L ( $Z=6,74$ ;  $r=0,65$ ;  $P<0,001$ ) i AST za 49 U/L ( $Z=6,86$ ;  $r=0,66$ ;  $P<0,001$ ) u ispitanika s RS.

Spearman's rho koeficijent korelacije promjena jetrenih enzima s ordiniranom nutritivnom potporom (kcal) iznosi:

- 0,248 ( $P=0,013$ ) s ALT-realimentacija te je statistički značajan i pozitivan kao i
- 0,242 ( $P=0,014$ ) s AST-realimentacija.

Nismo dokazali statistički značajnu linearnu povezanost ordinirane nutritivne potpore s promjenama ALT ( $\rho=0,138$ ;  $P=0,135$ ) i AST ( $\rho=0,019$ ;  $P=0,198$ ).

**Tablica 9.** Ehografski i laboratorijski parametri jetrene lezije

|   |                          | <b>RS</b>          |                       |                     |          |
|---|--------------------------|--------------------|-----------------------|---------------------|----------|
|   |                          | Ukupno             | Ne                    | Da                  | P        |
| <b>Ehografske promjene jetre (n%)</b>     | Ne                       | 136 (97)           | 109 (100)             | 27 (87)             |          |
|   | Da                       | 4 (3)              | 0                     | 4 (13)              |          |
| <b>Laboratorijske promjene jetra (n%)</b> | Ne                       | 102 (73)           | 98 (90)               | 4 (13)              | <0,001*  |
|   | Da                       | 38 (27)            | 11 (10)               | 27 (87)             |          |
| <b>ALT</b>                                | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 18 (13-32; 7-934)  | 16 (12-21; 7-112)     | 42 (24-134; 10-934) | <0,001** |
| <b>AST</b>                                | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 22 (18-31; 14-531) | 21 (18-24; 14-70)     | 35 (25-96; 15-531)  | <0,001** |
| <b>ALT - realimentacija</b>               | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 25 (15-59; 8-900)  | 21,5 (13,7-29; 8-124) | 99 (59-199; 11-900) | <0,001** |
| <b>AST - realimentacija</b>               | Medijan (Q1-Q3; min-max) | 23 (19-36; 12-718) | 21 (17,7-25; 12-61)   | 70 (35-133; 15-718) | <0,001** |

\* $\chi^2$  test, \*\*Mann-Whitney test

## **5. RASPRAVA**

Cilj istraživanja bio je ispitati učestalost i obilježja realimentacijskog sindroma u djece i adolescenata, a posredno i dinamiku pojavljivanja anoreksije nervoze u dječjoj populaciji, opis medicinskih intervencija i dijetetskih mjera, kao i rezultate primjenjivanog liječenja uz usporedbu s relevantnim svjetskim istraživanjima. Istraživanjem je utvrđeno kako je u periodu od 2014. godine do lipnja 2019. godine pod dijagnozom AN i EDNOS ukupno hospitalizirano 140 pacijenata u dva velika bolnička centra, od kojih je 125 bilo hospitalizirano na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu i 15 na Odjelu za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split.

U ovom istraživanju je velika većina ispitanika imala restriktivni tip anoreksije, a od ukupnog broja oboljelih s dijagnozom poremećaja u jedenju, zabilježena je pojava RS u 31 ispitanika. Za razvoj RS se posebno pokazala rizičnom pothranjena pedijatrijska populacija u dobi od 13,6 do 14 godina. Važnijim podatkom za razvoj jedne od najopasnijih komplikacija – RS, se pokazao medijan duljine trajanja bolesti, čime se potvrđuje izrazita važnost pravovremene dijagnoze uz popratno brzu terapijsku intervenciju i oprezno ordiniranu nutritivnu potporu.

Iako nije potvrđena statistički značajna razlika oko pojave RS uspoređujući postotke gubitka tjelesne mase među ispitanicima, bilježi se granična značajnost, odnosno jasan trend utjecaja postotka gubitka tjelesne mase na pojavu RS. Le Grange u svom članku opisuje retrospektivnu studiju koja je uključila 310 adolescenata s poremećajem u jedenju te zaključuje kako je hipofosfatemija povezana s gubitkom postotka tjelesne mase više no s nutritivnom kalorijskom potporom ordiniranom tijekom hospitalizacije (50).

Istraživanjem je dokazano kako prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase, odnosno stupanj pothranjenosti, a time i težina bolesti, jasno korelira s rizikom razvoja RS. Prema ovoj studiji, postoji opravdan strah za pojavom RS u djece i adolescenata s ITM nižim od 15,1 kg/m<sup>2</sup>. Poznatiye svjetske studije, rađene na većem broju ispitanika no što je naša, dokazale su također značajnu povezanost težine realimentacijskog sindroma sa stupnjem pothranjenosti u odnosu na ITM. Više autora stoga predlaže činjenicu kako za rizik od RS možda važniju ulogu od količine kalorijskog unosa predstavlja upravo stupanj pothranjenosti (51, 52, 53). Brown *i sur.* 2015.godine u istraživanju potvrđuju prethodno spomenutu povezanost stupnja pothranjenosti s razvojem hipofosfatemije, odnosno RS, te tvrdnju kako upravo ITM može poslužiti kao marker najrizičnijih pojedinaca (54).

Zanimljiv podatak predstavlja uporaba nazogastrične sonde u realimentaciji. Našim istraživanjem je pokazano kako hranjenje putem sonde ne povećava rizik za razvoj RS, što pruža mogućnost brže realimentacije i bolje kontrole kalorijskog unosa u pacijenata sklonih

manipulacijama. Postojala je bojazan od razvoja gastroenteroloških i/li psiholoških tegoba što su svojim istraživanjima pokušali smanjiti Robb *i sur.* (55) i Zuercher *i sur.* (56) dokazavši kako nema značajnih razlika sa zadovoljstvom pacijenata pri hranjenju sondom ili peroralnim putem niti je zabilježena učestalija pojava medicinskih komplikacija. Ako peroralna nutritivna potpora nije moguća, Kells u sustavnom pregledu više istraživanja 2016. godine predlaže uporabu nazogastrične sonde kojom se pri kontroliranim uvjetima bilježi prirast na tjelesnoj masi, no naglašava nužnost daljnjih istraživanja o toj tematici (57).

Pojava RS u bolesnika s AN predstavlja moguće i fatalnu komplikaciju osnovne bolesti, samim tim su takvi pacijenti i ugroženiji pa tako postoji potreba za češće nadziranje vitalnih funkcija monitorom.

Hipofosfatemija predstavlja jednu od glavnih karakteristika realimentacijskog sindroma. U ispitanika naše studije koji su razvili RS, evidentirane su niže serumske koncentracije fosfata, no iste su pažljivom titracijom nutritivne potpore te eventualno supstitucijskom terapijom fosfatima, pri kraju hospitalizacije došle na normalnu razinu te se nisu razlikovale od nalaza prisutnih u ispitanika bez RS. Kako je supstitucijska terapija fosfatima ujedno i najvažniji dio terapije RS, sasvim je očekivano kako je ista ordinirana češće u skupini ispitanika s RS. Od ukupno 27 ispitanika koji su primali nadoknadu fosfata, u gotovo svih je zabilježen porast serumskih koncentracija fosfata do normalnih vrijednosti. Unatoč činjenici da je hipofosfatemija jedna od temeljnih značajki RS, ista se nije razvila u svih ispitanika s RS. Naime, pojedini ordinirani enteralni pripravci u svom sastavu sadrže određenu koncentraciju fosfata te je pretpostavka kako je nekim ispitanicima i ta manja količina bila dovoljna za normalizaciju serumskih vrijednosti fosfata. Valja naglasiti i činjenicu kako svaka hipofosfatemija nije nužno prouzročena realimentacijom već je često prisutna pri hospitalizaciji u jedinici intenzivnog liječenja, povezano s mehaničkom ventilacijom, promjenama glikemije, sepsom i sličnim stanjima (60).

Istraživanje je pokazalo kako u populaciji oboljelih od AN u 30-50% ispitanika s 95% vjerojatnosti možemo očekivati niže serumske koncentracije fosfata, no unatoč padu fosfata ispod donje granice referentnih vrijednosti, u našem slučaju, od 1,07 mmol/L, nije nužna pojava RS što ukazuje na potrebu sagledavanja cjelokupnog kliničkog stanja, ne isključivo laboratorijskih vrijednosti. Kao što Annalynn Skipper navodi u svom sustavnom pregledu, realimentacijski sindrom predstavlja kompleksnu listu promjena, uključivši elektrolitni disbalans, kliničke znakove i simptome, a ipak u praksi kliničari najčešće susreću samo asimptomatsku hipofosfatemiju (61).

Hepatoćelularna lezija jetre, odnosno povećanje vrijednosti jetrenih enzima, zabilježena je u pacijenata s RS gotovo 9 puta češće no u ostalih ispitanika. Procesom realimentacije te razlike postale su još naglašenije, dovodeći do višestrukog porasta vrijednosti. Veći broj autora bilježi iste činjenice u rezultatima svojih istraživanja naglasivši pritom vjerojatnu etiološku multifaktorijalnost (58, 59, 60). Izračunavši Spearman's rho koeficijent korelacije, postalo je jasno kako je upravo taj skok vrijednosti aminotransferaza tijekom realimentacije definitivno povezan s ordiniranom nutritivnom potporom pogoršavajući gladovanjem uzrokovanu leziju jetre ili pak prouzročivši istu. McNeice *i sur.* 2018. g. kao i brojni autori prethodno, izražavaju mišljenje kako je upravo realimentacija, odnosno viši udio ugljikohidrata, prvenstveno deksstroze, ključ razvoja steatoze jetre. Naime, narušena permeabilnost membrana hepatocita, zbog autofagocitne faze u kojoj se jetra nalazi tijekom pothranjenosti, dovodi do olakšanog izlaska aminotransferaza, ali i taloženja molekula masti poglavito kad, zbog ugljikohidrata u prehrani, započne veće lučenje inzulina (58). Veća uporaba lipida pri ordiniranju nutritivne potpore uz popratno smanjenje deksstroze i glukoze bi mogla reducirati promjene jetre, no zbog manjka relevantnih studija, preporučuju se daljnja istraživanja ove tematike.

Glavni nedostatak ove studije je retrospektivno prikupljanje podataka iz protokola i pismohrana povijesti bolesti, čime isti mogu biti manjkavi, no ograničenja proizlaze iz činjenice da je tema na svjetskoj razini nedovoljno istražena te nema dovoljan broj relevantnih publiciranih studija s kojima bi se moglo usporediti dobivene rezultate. Također, zbog obrade podataka u dvama kliničkim bolničkim centrima Republike Hrvatske, postoji vjerojatnost različite osjetljivosti kliničara za dijagnostiku realimentacijskog sindroma.

Zaključno, realimentacijski sindrom definitivno nije nepoznanica te ga gotovo svi kliničari koji se bave problematikom poremećaja jedenja, imaju na umu i uspješno liječe, no isto tako, neosporna je potreba utvrđivanja jasne definicije samog sindroma te smjernica za liječenje istog. Potrebno je sagledavanje stvarne pojave RS te razlikovanje RS od "samo" realimentacijske hipofosfatemije jer upravo zbog spomenutog manjka jasne i uniformne definiranosti RS i nastaje konfuznost pri dijagnostici. Rezultati ove studije, ne razlikuju se uvelike od podataka dostupnih u svjetskoj literaturi, stoga ovo istraživanje može poslužiti kao podloga za buduća istraživanja, koja bi na temelju većeg uzorka ispitanika, mogla kvalitetnije zaključiti o neupitno značajnoj problematici današnjice svih centara u kojima se provodi klinička prehrana poglavito u populaciji oboljelih od poremećaja u jedenju.

## **6. ZAKLJUČCI**



Na osnovi rezultata istraživanja dobivenih u ovom radu zaključujemo slijedeće činjenice:

- ITM može poslužiti kao pouzdan marker za prepoznavanje pacijenata s visokim rizikom za razvoj realimentacijskog sindroma te će RS biti to teži što je stupanj pothranjenosti veći.
- Duljina trajanja bolesti je u pozitivnoj korelaciji s rizikom razvoja RS čime se potvrđuje izrazita važnost pravovremene dijagnoze uz popratno brzu terapijsku intervenciju i oprezno ordiniranu nutritivnu potporu.
- Uporaba nazogastrične sonde pruža mogućnost brže realimentacije i bolje kontrole kalorijskog unosa u pacijenata sklonih manipulacijama, bez popratno većeg rizika za razvoj komplikacija.
- Realimentacijska hipofosfatemija je češća pri većem stupnju pothranjenosti te svaka hipofosfatemija nije nužno prouzročena realimentacijom već se može javiti u inicijalnoj fazi kao posljedica starvacije.
- U populaciji oboljelih od AN u 30-50% ispitanika s 95% vjerojatnosti možemo očekivati niže serumske koncentracije fosfata, no unatoč padu fosfata ispod donje granice referentnih vrijednosti, nije nužna pojava RS što ukazuje na potrebu sagledavanja cjelokupnog kliničkog stanja, ne isključivo laboratorijskih vrijednosti.
- Serumske vrijednosti aminotferaza tijekom realimentacije definitivno su povezane s ordiniranom nutritivnom potporom, pogoršavajući gladovanjem uzrokovanu subkličku leziju jetre ili pak prouzročivši istu.
- Povećane vrijednosti aminotferaza prilikom adekvatne realimentacije nakon određenog vremena padaju u okvire referentnih vrijednosti.

## **7. LITERATURA**

1. Alajbeg I, Žaja O, Badovinac A, Baršić N, Božić D, Ljubičić N i sur. Oralne manifestacije sistemskih bolesti. 1. izdanje. Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet. Zagreb. 2015;37-50.
2. Žaja O. Poremećaji u jedenju u djece i adolescenata - vrijeme za promjenu paradigme. U: Žaja O, Stipančić G, Jureša V. ur. Debljina i poremećaji u jedenju-lice i naličje istog problema. Zagreb, Medicinska naklada. 2016;1-20.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2013.
4. Joos AA, Cabrillac E, Hartmann A, Wirsching M, Zeeck A. Emotional perception in eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2009;42:318-25.
5. Perišić M, Palčevski G. Organski uzroci anoreksije: Anoreksija kao simptom. *Paediatrica Croatica.* 2008;52:102-5.
6. Wener C. Razvojna psihopatologija i psihijatrija od dojenačke dobi do adolescencije. 3. izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap. 2003.
7. Lesar T, Žaja O. Anoreksija kao simptom. U: Debljina i poremećaji u jedenju- Lice i naličje istog problema. Zagreb: Medicinska naklada. 2014;85-9.
8. Mardešić D, i sur. Pedijatrija Zagreb: Školska knjiga. 2016;59.
9. Rosen E, Bakshi N, Watters A, Rosen HR, Mehler PS. Hepatic Complications of Anorexia Nervosa. *Dig Dis Sci.* 2017;62:2977-81.
10. Žaja O, Perše B, Debeljak Poslek L, Bradovski Z. Realimentacija djece i adolescenata s anoreksijom nervozom - kliničke vinjete. In: Debljina i poremećaji u jedenju, lice i naličje istog problema - Novi pogledi. Medicinska naklada Zagreb. 2018;111-22.
11. Lazarević J, Batinić B, Vukosavljević GT. Faktori rizika za nastanak anoreksije nervoze. *Psihološka istraživanja.* 2013;16:221-33.
12. Mårild K, Størdal K, Bulik CM, Rewers M, Ekblom A, Liu E, i sur. Celiac Disease and Anorexia Nervosa: A Nationwide Study. *Pediatrics.* 2017;139.
13. Hotujac Lj, Jakovljević M. Poremećaji hranjenja. U: Psihijatrija. Zagreb: Medicinska naklada. 2006.
14. Jagielska G, Kacperska I. Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa. *Psychiatr Pol.* 2017;51:205-18.
15. Jurčić Z, Juran A, Žaja Franulović O. Klinička ocjena pothranjenosti u anoreksiji nervozni. *Paediatr Croat.* 2008;52:31-101.
16. Fairburn CG, Brownell KD. *Eating Disorders and Obesity.* 2002;162-3.
17. Jurčić Z. Razvojna dimenzija anoreksije i bulimije nervoze. 2004;40-4.

18. Morgan JF, Reid F, Lacey JH. The SCOFF questionnaire: assessment of a new screening tool for eating disorders. *BMJ*. 1999;319:1467-8.
19. Sambol K, Cikač T. Anoreksija i bulimija nervoza - rano otkrivanje i liječenje u obiteljskoj medicini. *Medicus*. 2015;24:165-71.
20. Zipfel S, Giel KE, Bulik CM, Hay P, Schmidt U. Anorexia nervosa: aetiology, assessment, and treatment. *The Lancet Psychiatry*. England. 2015;2:1099-111.
21. Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa - medical complications. *J Eat Disord*. England. 2015;3:11.
22. Schorr M, Miller KK. The endocrine manifestations of anorexia nervosa: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;13:174-186.
23. Žaja Franulović O. Klinička prezentacija anoreksije nervoze-razvojni aspekti. U: Anoreksija nervoza u djece i adolescenata. Zagreb: Medicinska naklada. 2012;7-18.
24. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Katulski K. Long-term consequences of anorexia nervosa. *Maturitas*. Ireland. 2013;75:215-20.
25. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, i sur. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 2016;49:293-310.
26. Rosen DS. Committee of Adolescence, American Academy of Pediatrics. Identification and management of eating disorders in children and adolescents. *Pediatrics*. 2010;126:1240-53.
27. Mahnik-Miloš M. Bolničko liječenje anoreksije i bulimije. *Medix*. 2004;10:59-60.
28. Ayton A, Barnett R, Beattie M, Golden B, Hudson L, Le Grice S, i sur. Summary of Junior MARSIPAN: Management of Really Sick Patients under 18 with Anorexia Nervosa. 2015;4-19.
29. Bargiacchi A, Clarke J, Paulsen A, Leger J. Refeeding in anorexia nervosa. *Eur J Pediatr*. 2019;178:413-22.
30. Davies JE, Cockfield A, Brown A, Corr J, Smith D, Munro C. The medical risks of severe anorexia nervosa during initial refeeding and medical stabilisation. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2017;17:92-9.
31. Brozek J, Chapman CB, Keys A. Drastic food restriction: Effect on cardiovascular dynamics in normotensive and hypertensive conditions. *Journal of the American Medical Association*. 1948;137:1569-74.
32. Schnitker MA, Mattman PE, Bliss TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Annals of Internal Medicine*. 1951;35:69-96.

33. Weinsier RL, Krumdieck CL. Death resulting from overzealous parenteral nutrition : the refeeding total syndrome. *Am J Clin Nutr.* 1981;393-9.
34. Crook MA. Refeeding syndrome: Problems with definition and management. *Nutrition.* 2014;30:1448-55.
35. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ.* 2008;336,1495-8.
36. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, i sur. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition.* 2017;35:151-60.
37. Fuentebella J, Kerner JA. Refeeding Syndrome. *Pediatric Clinics of North America.* 2009;56:1201-10.
38. Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DM, Gaudiani JL. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab.* 2010.
39. Rcpch.ac.org [Internet]. UK: Royal College of Paediatrics and Child Health. New RCPCH reference ranges - 2016 [updated 2016; cited 2019 May 23]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/rcpch/HTWQv8.4/Normal%20ranges.pdf>
40. Marchili MR, Boccuzzi E, Vittucci AC, Aufiero LR, Vicari S, Villani A. Hypertransaminasemia and hypophosphoremia in an adolescent with anorexia nervosa: an event to watch for. *Ital J Pediatr.* 2016;42:49.
41. Kameoka N, Iga J, Tamaru M, Tominaga T, Kubo H, Watanabe SY, i sur. Risk factors for refeeding hypophosphatemia in Japanese inpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2016;49:402-6.
42. Nadelson AC, Babatunde VD, Yee EU, Patwardhan VR. Expanding the differential diagnosis for transaminitis in patients with anorexia nervosa. *J Gen Intern Med.* 2017;32:486-9.
43. Marchili MR, Boccuzzi E, Vittucci AC, Aufiero LR, Vicari S, Villani A. Hypertransaminasemia and hypophosphoremia in an adolescent with anorexia nervosa: an event to watch for. *Ital J Pediatr.* 2016;3-6.
44. Robinson P, Jones WR. MARSIPAN : management of really sick patients with anorexia nervosa. 2018;24:20-32.
45. Hudson L. Refeeding guidelines for children and young people with feeding and eating disorders admitted to the Mildred Creak Unit at Great Ormond Street Hospital. *NHS Choices.* NHS. 2017.
46. Leitner M, Burstein B, Agostino H. Prophylactic Phosphate Supplementation for the Inpatient Treatment of Restrictive Eating Disorders. *J Adolesc Heal.* 2016;58:616-20.

47. Pulcini CD, Zettle S, Srinath A. Refeeding Syndrome. *Pediatr Rev.* 2016;519–21.
48. Akhouri S, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff Syndrome. In *Treasure Island.* 2019.
49. Institute of Medicine. 2005. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids.* Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10490>.
50. Le Grange D. Examining Refeeding Protocols for Adolescents With Anorexia Nervosa (Again): Challenges to Current Practices. *J Adolesc Heal [Internet].* 2013;53:555-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.08.015>.
51. Society for Adolescent Health and Medicine. Refeeding hypophosphatemia in hospitalized adolescents with anorexia nervosa: a position statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *J Adolesc Health.* 2014;55:455-7.
52. Golden NH, Keane-Miller C, Sainani KL, Kapphahn CJ. Higher caloric intake in hospitalized adolescents with anorexia nervosa is associated with reduced length of stay and no increased rate of refeeding syndrome. *Journal of Adolescent Health.* 2013;53:573-8.
53. Garber AK, Mauldin K, Michihata N, Buckelew SM, Shafer MA, Moscicki AB. Higher calorie diets increase rate of weight gain and shorten hospital stay in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health.* 2013;53:579-84.
54. Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL, Mehler PS. Predictors of Hypophosphatemia during Refeeding of Patients with Severe Anorexia Nervosa. 2015;48:898-904.
55. Robb AS, Silber TJ, Orrell-Valente JK, i sur. Supplemental nocturnal nasogastric refeeding for better short-term outcome in hospitalized adolescent girls with anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry.* 2002;159:1347-53.
56. Zuercher JN, Cumella EJ, Woods BK, Eberly M, Carr JK. Efficacy of voluntary nasogastric tube feeding in female inpatients with anorexia nervosa. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2003;27:268-76.
57. Kells M, Kelly-weeder S. Nasogastric Tube Feeding for Individuals With Anorexia Nervosa : An Integrative Review. 2016;22:449-68.
58. McNeice A, Scott R, Rafferty GP, Cash WJ, Turner GB. The hepatobiliary complications of malnutrition and nutritional support in adults. *Ir J Med Sci.* 2019;188:109-17.
59. Mehler PS, Blalock DV, Walden K, Kaur S, Jennifer BA, Walsh K, i sur. Medical findings in 1,026 consecutive adult inpatient – residential eating disordered patients. 2018;1-9.

60. Braude MR, Con D, Clayton-Chubb D, Nandurkar R, Chua L-E, Newnham ED. Acute medical stabilisation of adults with Anorexia Nervosa – experience of a defined interdisciplinary model of care. *Intern Med J* [Internet]. 2019;6. Available from: <https://doi.org/10.1111/imj.14329>.
61. Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:34-40.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati učestalost i obilježja realimentacijskog sindroma u djece i adolescenata s anoreksijom nervozom, uz opis medicinskih intervencija i dijetetskih mjera, kao i rezultata primjenjivanog liječenja.

**Materijali i metode:** Za izradu ovog istraživanja retrospektivno su analizirani podaci 140 pacijenata hospitaliziranih pod dijagnozom AN ili EDNOS u razdoblju od 1.siječnja 2014. do 1.lipnja 2019. godine. Podatci su prikupljeni iz digitalne arhive službene bolničke medicinske dokumentacije Centra za poremećaje u jedenju djece i adolescenata KBC-a Sestre milosrdnice u Zagrebu te pisanog protokola i pismohrane povijesti bolesti Odjela za gastroenterologiju Klinike za pedijatriju KBC-a Split.

**Rezultati:** U studiju je bilo uključeno ukupno 140 ispitanika prosječne životne dobi od  $14,9 \pm 1,8$  godina. Zabilježena je pojava realimentacijskog sindroma u 31 (22%) ispitanika, dok je 37% ispitanika imalo laboratorijske vrijednosti fosfata  $\leq 1,07$  mmol/L uz 95%CI: 27-49%. Medijan postotka idealne tjelesne mase (%IBW) je za 5% manji ( $r=0,22$ ;  $P=0,009$ ), dok je prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) za  $0,9$  kg/m<sup>2</sup> manja ( $P=0,019$ ) u skupini ispitanika s dijagnosticiranim RS. Nismo dokazali statistički značaj pojave RS u ispitanika hranjenih putem nazogastrične sonde ( $P=0,102$ ). Medijan serumskih koncentracija fosfata pri početku realimentacije (P1) je za  $0,26$  mmol/L manji u skupini ispitanika s RS u odnosu na skupinu bez RS ( $r=0,42$ ;  $P<0,001$ ) dok se pri kraju hospitalizacije koncentracije fosfata (P2) nisu statistički značajno razlikovale ( $P=0,281$ ). Došlo je do povećanja medijana vrijednosti ALT ( $r=0,36$ ;  $P<0,001$ ) i AST ( $r=0,45$ ;  $P<0,001$ ) pri prijemu te tijekom realimentacije (ALT ( $r=0,65$ ;  $P<0,001$ ); AST ( $r=0,66$ ;  $P<0,001$ )), u ispitanika s RS.

**Zaključak:** Realimentacijski sindrom nije rijetka pojava u bolesnika s poremećajima u jedenju, a karakteriziran je brojnim kliničkim znakovima i simptomima uz popratni elektrolitni disbalans od kojeg se posebice izdvaja hipofosfatemija. Ostaje potreba za daljnjim dobro dizajniranim istraživanjima na većem uzorku ispitanika kako bi se odredila stvarna incidencija RS te razlikovanje od realimentacijske hipofosfatemije jer upravo zbog manjka jasne i uniformne definiranosti RS nastaju poteškoće pri dijagnostici, a posljedično i terapiji. Ključ uspješnog liječenja čini isključivo integrirani multidisciplinarni individualizirani pristup oboljelima.

## **9. SUMMARY**

Diploma thesis title: **Refeeding syndrome in children with anorexia nervosa**

**Objectives:** The aim of this study was to demonstrate the incidence and the characteristics of refeeding syndrome in children and adolescents with anorexia nervosa, with a description of the medical interventions and dietary measures, as well as the results of the applied treatment.

**Materials and methods:** This retrospective research study analyzed 140 patients hospitalized with the diagnosis of AN or EDNOS during the period from 1st January 2014 to 1st June 2019. The data were collected from the digital archive of the official hospital medical documentation of the Department of Gastroenterology of the „Sestre Milosrdnice“ University Hospital in Zagreb and the written protocol and the history from the archives of the Department of Gastroenterology of the University Hospital in Split.

**Results:** The study included 140 examinees average age of  $11,9 \pm 10,4$  months. The occurrence of refeeding syndrome was observed in 31 (22%) examinee and the 37% examinee had laboratory phosphate values  $\leq 1,07$  mmol/L with 95%CI: 27-49%. The median percentage of ideal body weight (% IBW) was 5% less ( $r = 0.22$ ;  $P = 0.009$ ), while average body mass index (BMI) was 0.9 kg/m<sup>2</sup> less ( $P = 0.019$ ) in group of patients with diagnosed RS. We did not find the statistical significance of RS in those fed with nasogastric tube ( $P=0,102$ ). The median concentration of serum phosphates at the beginning of the refeeding (P1) was 0,26 mmol/L lower in the patients with RS compared to the patients without RS ( $r=0,42$ ;  $P<0,001$ ) while at the end of the hospitalization phosphate concentration (P2) did not differ significantly ( $P=0,281$ ). There was an increase in median ALT ( $r=0,36$ ;  $P<0,001$ ) and AST ( $r=0,45$ ;  $P<0,001$ ) at reception and during the refeeding process (ALT ( $r=0,65$ ;  $P<0,001$ ); AST ( $r=0,66$ ;  $P<0,001$ )), in patients with RS.

**Conclusion:** The refeeding syndrome is not a rare phenomenon in patients with eating disorders and has been characterized by numerous clinical signs and symptoms associated with the electrolyte imbalance, especially hypophosphatemia. Remains a need for further, well-designed research on a larger sample of examinees do determine the real incidence of RS and distinction of the RS from the refeeding hypophosphatemia because due to the lack of clear and uniform definition of RS confusion arises in diagnosis and consequently in therapy. The key to successful treatment is only the integrated multidisciplinary individualized approach to the patients.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OPĆI PODATCI:**

**Ime i prezime:** Anamarija Goleš

**Datum rođenja:** 11. svibnja 1995.

**Mjesto rođenja:** Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Put Rakijara 17, Seget Vranjica

**Broj mobitela:** 095 826 9444

**E-mail:** goles.anamarija@gmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

**2001. – 2009.** - Osnovna škola „Kralja Zvonimira“ Seget Donji

**2009. – 2013.** - Srednja škola Ivan Lucić - Opća gimnazija, Trogir

**2013. – 2019.** - Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet - Medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

Aktivno korištenje engleskog jezika, poznavanje njemačkog i španjolskog jezika

Aktivno korištenje programskim paketom MS Office

Vozačka dozvola B kategorije

## **OSTALO:**

2017. – Practical Knowledge for Students 2017. – sudjelovanje na radionicama

2017. – osvojeno drugo mjesto na Natjecanju u kliničkoj suradnji studenata farmacije i medicine

2017. – prisustvovanje na kongresu: 1st Croatian Conference on Sports Related Brain Injuries with International Participation

2018. – prisustvovanje na poslijediplomskom tečaju trajne medicinske izobrazbe II.kategorije: „Dijabetes u srcu“

2019. – Practical Knowledge for Students 2019. – sudjelovanje na radionicama

2019. – sudjelovanje na natjecanju kliničkih vještina: ISA's 2nd annual interdisciplinary Skills Competition