

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Fyziologie a patofyziologie člověka



Disertační práce

**Hodnocení nutričního stavu a kardiální rizika u patientek s mentální
anorexií**

Evaluation of nutritional status and cardiac risk in patients with anorexia nervosa

MUDr. Sabina Pálová

školitel: doc. MUDr. Jiří Charvát, CSc.

Praha 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 27.9.2012.

MUDr. Sabina Pálová

podpis

Identifikační záznam:

PÁLOVÁ, Sabina. *Hodnocení nutričního stavu a kardiálního rizika u pacientek s mentální anorexií. [Evaluation of nutritional status and cardiac risk in patients with anorexia nervosa]*. Praha, 2012, 91 s. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 2.lékařská fakulta, Interní klinika FN Motol. Vedoucí práce Charvát, Jiří.

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala za cenné rady doc. MUDr. Jiřímu Charvátovi, CSc., bez jehož pomoci a velké trpělivosti by tato práce nevznikla. Dále bych ráda poděkovala celé mé rodině za jejich podporu.

Souhrn

Mentální anorexie (MA) je závažné psychiatrické onemocnění spojené s významnou mortalitou. Jednou z hlavních příčin úmrtí pacientek s mentální anorexií jsou kardiální komplikace. V letech 2003-2010 jsme vyšetřili 30 pacientek se stanovenou diagnózou mentální anorexie. U pacientek s MA jsou běžně užívané nutriční parametry i při těžké malnutrici v normě a nelze je použít pro diagnostiku a sledování nutričního stavu. V naší práci jsme se proto zaměřili na zhodnocení plasmatických hladin aminokyselin. Dle našich zjištění je u pacientek s MA přítomna mírná hyperaminoacidémie a našli jsme signifikantně vyšší poměr Gly/Val a Phe/Tyr. V druhé části naší práce přinášíme komplexní přehled výsledků neinvazivních kardiálních vyšetření u rizikových pacientek s MA. Nálezy echokardiografie a EKG potvrzují výsledky předchozích prací. Původním zjištěním je nález významně nižší postischemické dilatace brachiální tepny a její normalizace po realimentaci. Dále jsme našli při zhodnocení 24 hodinového záznamu krevního tlaku významně nižší hodnoty krevního tlaku v aktivním období dne podmíněné změnami parametrů variability srdeční frekvence. Snížené hodnoty krevního tlaku u pacientek s mentální anorexií v poloze ve stoje byly spojené se zvýšením HF power vleže a zejména s chyběním zvýšení LF power po vertikalizaci. Tyto výsledky naznačují, že snížení krevního tlaku ve stoje souvisí s poruchou aktivace baroreceptorů. Celkový spektrální výkon je významně vyšší u nemocných s MA, což souvisí především s jejich značně zvýšenou aktivitou parasymptiku.

Klíčová slova: mentální anorexie, malnutrice, variabilita tepové frekvence, aminokyseliny, endoteliální funkce

Summary

Anorexia nervosa (AN) is a serious psychiatric disease associated with significant mortality. One of the main causes of mortality in these patients is cardiac complications. In 2003-2010 we examined 30 patients with established diagnosis of AN. Routinely used nutritional parameters are normal even in severe malnutrition in AN patients and we can't use them to diagnose or monitor nutritional status. Therefore we evaluated plasma amino acids levels to detect minor changes of protein metabolism. According to our results we found mild hyperaminoacidemia and significant elevation of Gly/Val and Phe/Tyr ratio. In the second part of our research we performed non invasive examinations in risky patients with AN to consider possible cardiac complications. Results of ECG and echocardiography confirm results of the previous published studies. Original finding is significant decrease in flow mediated dilatation of brachial artery and its normalization after re-alimentation. We found also in ambulatory blood pressure monitoring significant decrease in blood pressure during the active period which was the consequence of changes in the heart rate variability. Decrease of the blood pressure in patients with AN in standing position was associated with increase of HF power in supine position and particularly with the lack of increase of LF power after verticalization. These results indicate that the decrease of blood pressure in standing position is connected with disturbance in baroreceptors activation. Total spectral power is significantly higher in patients with AN which is related above all to its increase in the parasympathetic activity.

Key words: anorexia nervosa, malnutrition, heart rate variability, amino acids, endothelial function

Seznam použitých zkratek

A	vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu
ABPM	ambulantní 24 hodinové měření krevního tlaku
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartátaminotransferáza
ATP	adenosintrifosfát
BFI	percentuální vzestup průtoku ve srovnání s klidovým
BMI	body mass index
DSM-IV	diagnostický a statistický manuál
DT	decelerační čas vlny E
E	vrcholová rychlost plnění levé komory v časné diastole
EDTA	kyseina ethylenidiaminotetraoctová
EF LK	ejekční frakce levé komory
EKG	elektrokardiografie
eNOS	endotelová syntáza oxidu dusnatého
FMD	postischemická dilatace arteria brachialis
FSH	folikuly stimulující hormon
FS LK	frakční zkrácení levé komory
ft4	volný thyroxin
GH	růstový hormon
Gly/ Val	poměr glycin: valin
GMT	gamaglutamyldehydrogenasa
GTP	guanosintrifosfát
HF	spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra
HF1	spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra v poloze vleže
HF2	spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra po vertikalizaci
HPLC	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
HRV	variabilita tepové frekvence
IGF-I	insulinu podobný růstový faktor 1
IGFBP 3	vazebný protein pro IGF-I

IVS	interventrikulární septum
LF	spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra
LF/HF	poměr nízkofrekvenční/vysokofrekvenční složky
LF1/HF1	poměr nízkofrekvenční/vysokofrekvenční složky v poloze vleže
LF2/HF2	poměr nízkofrekvenční/vysokofrekvenční složky po verikalizaci
LF1	spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra v poloze vleže
LF2	spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra po verikalizaci
LH	luteinizační hormon
LKd	velikost levé komory v diastole
LK EDV	end diastolický objem levé komory
LK ESV	end systolický objem levé komory
LVEDD	end diastolický rozměr levé komory
LVESD	end systolický rozměr levé komory
LKs	velikost levé komory v systole
LVM	hmotnost levé srdeční komory
LVMi	index hmotnosti levé komory
LS	velikost levé síně
MA	mentální anorexie
NAD	nikotin amid dinukleotid
NADH	nikotin amid dinukleotid – redukována forma
PBF	maximální průtok za sekundu reaktivní hyperémie
Phe/Tyr	poměr fenylalanin: tyrosin
PK	velikost pravé komory
REE	klidový energetický výdej
T3	trijodthyronin
TF	tepová frekvence
TK	krevní tlak
TKd	diastolický krevní tlak
TKm	střední krevní tlak
TKs	systolický krevní tlak
TSH	thyreotropin
VLF	velmi nízká frekvence
ZS LK	zadní stěna levé komory

Obsah

1	Úvod.....	1
1.1	Definice mentální anorexie	1
1.2	Historie onemocnění	1
1.3	Epidemiologie onemocnění.....	2
1.4	Mortalita a její příčiny.....	2
1.5	Mentální anorexie a malnutrice.....	3
1.5.1	Nutriční parametry	4
1.5.2	Aminokyseliny	4
1.5.3	Endokrinní parametry	5
1.5.4	Ostatní parametry.....	6
1.5.5	Realimentace u pacientek s mentální anorexií.....	6
1.6	Kardiální komplikace u mentální anorexie	8
1.6.1	Tepová frekvence.....	8
1.6.2	Krevní tlak	9
1.6.3	ABMP (ambulatory blood pressure monitoring) – ambulantní 24 hodinové měření krevního tlaku	10
1.6.4	Elektrokardiografické změny.....	12
1.6.5	Echokardiografické změny	13
1.6.6	Variabilita tepové frekvence	14
1.6.7	Endoteliální funkce	16
2	Cíle práce	18
3	Pracovní hypotéza.....	19
4	Soubor pacientů	20
5	Metodika	22
5.1	Antropometrické vyšetření.....	22
5.2	Základní laboratorní parametry	22
5.3	Nutriční parametry	26
5.4	Endokrinní parametry.....	28
5.5	Stanovení aminokyselin v séru.....	30
5.6	Elektrokardiografické vyšetření (EKG)	31
5.7	Echokardiografické vyšetření.....	31
5.8	Endoteliální funkce metodou postischemické dilatace (FMD).....	33
5.9	Spektrální analýza variability tepové frekvence	35
5.10	24 hodinové monitorování krevního tlaku	37
5.11	Realimentace	38
6	Statistické zhodnocení	38
7	Výsledky	40
7.1	Základní charakteristika souboru	40
7.2	Základní laboratorní parametry.....	40
7.2.1	Diskuze	43
7.3	Stanovené sérových aminokyselin	44
7.3.1	Základní charakteristika.....	44
7.3.2	Aminoacidogram	44
7.3.3	Diskuze	46
7.3.4	Závěr	48
7.4	EKG.....	49
7.4.1	Výsledky	49

7.4.2	Diskuze	50
7.4.3	Závěr	51
7.5	Echokardiografie	51
7.5.1	Výsledky	51
7.5.2	Diskuze	55
7.5.3	Závěr	56
7.6	Vyšetření endoteliální funkce metodou postischemické dilatace (FMD)	57
7.6.1	Výsledky	57
7.6.2	Diskuze	59
7.6.3	Závěr	60
7.7	Variabilita tepové frekvence	61
7.7.1	Výsledky	61
7.8	24 hodinové monitorování krevního tlaku	68
7.8.1	Výsledky	68
7.9	Spektrální analýza variability tepové frekvence a ambulantní 24 hodinové vyšetření krevního tlaku.....	69
7.9.1	Výsledky	69
7.9.2	Diskuze	73
7.9.3	Závěr	77
8	Závěr: Mentální anorexie, nutriční parametry a kardiální rizika	78
9	Seznam literatury:	80

1 Úvod

1.1 Definice mentální anorexie

Mentální anorexie (MA) je závažné psychiatrické onemocnění charakterizované poruchou příjmu potravy.

Diagnóza může být stanovena na podkladě DSM-IV kritérií (Diagnostický a statistický manuál) (American Psychiatric Association, 1994) :

- cílené udržování nízké tělesné hmotnosti (hmotnost nižší než 15% ideální tělesné hmotnosti pro danou výšku a věk)
- obava z přírůstku hmotnosti
- porucha vnímání tělesného schématu
- primární či sekundární amenorhea

Onemocnění lze rozdělit na **restriktivní typ** (nízké hmotnosti je dosaženo především odmítáním potravy, dietami a/nebo zvýšením fyzické aktivity) a **purgativní typ** (ke snížení tělesné hmotnosti je používáno diuretik, laxativ a zvracení, mohou být přítomny i epizody přejídání) (Wilfley DE. et al., 2007).

1.2 Historie onemocnění

Termín anorexie byl poprvé použit Galénem v 2. století n. l. (z řeckého *an-bez* , *orexia* – chuť).

V pozdějším období je mentální anorexie poprvé popsána britským lékařem Richardem Mortonem roku 1689 v práci „Phthisiologia“, kde popisuje případ dívky, která trpí problémy s jídlem, vyhublostí, amenoreou, hypotermií a záchvaty mdloby. Morton jí předepsal různé léky, které však dívka odmítala a později zemřela (Brumberg JJ., 2000).

První popisy, které nesou charakteristické znaky onemocnění, podali lékař Ernest-Charles Lasegue a Sir Wiliam Withey Gull v roce 1873 a 1874, popisem hysterické aepsie, kdy mladé dívky hubnou a odmítají potravu bez toho, že by trpěly tuberkulózou.

Na počátku 20. století bylo onemocnění označeno jako Simmondsova nemoc a dáno do souvislosti s onemocněním adenohipofýzy německým patologem Morrisem Simmondsem (1914) a nadále léčeno jako endokrinní onemocnění. Ve 30. – 50. letech se onemocnění hodnotí jako psychosexuální. (Gordon RA., 2000).

1967 se Twiggy objevuje na titulní straně časopisu Vogue (měří 170cm a váží 41kg).

1980 u stanovena moderní diagnostická kritéria poruch příjmu potravy.

1.3 Epidemiologie onemocnění

Mentální anorexie se vyskytuje především u mladých jinak zdravých žen.

Prevalence onemocnění je 0,27 procent, ve skupině 15- 19 letých žen 0,5-0,8 procent, incidence neustále stoupá (Lucas AR. et al., 1991; Krch FD., 1997). Celoživotní prevalence MA je udávána 2,2% u žen narozených v letech 1975 -1979 a incidence 275 na 100 000 žen/ rok (Keski – Rakhonen A. et al., 2007). U mužů je prevalence i incidence onemocnění výrazně nižší, v současné době s nárůstem na 10 – 15% ze zachycených onemocnění (Hudson JI. et al., 2007).

V roce 2010 bylo dle údajů z ÚZIS hospitalizováno v ČR 363 pacientů s diagnózami F50.0-F50.9, z toho 54% pacientů bylo hospitalizováno s diagnózou mentální anorexie (F50.0). V roce 2010 tvořili dětské pacienty ve věku do 15 let více než 15 % z celkového počtu hospitalizací s diagnózami F50.0–F50.9 (Nechanská B., 2010).

1.4 Mortalita a její příčiny

Mortalita pacientek s mentální anorexií je jednou z nejvyšších u psychiatrických onemocnění a je 30krát vyšší oproti zdravým ženám shodného věku (Krantz MJ. et al., 2004). Vedle sebevraždy je nejčastější příčinou úmrtí primární srdeční arytmie a malnutrice (Nielsen S., 2001).

Kardiovaskulární onemocnění při rozvoji maligní arytmie či akutního srdečního selhání zodpovídá za třetinu úmrtí těchto pacientek. Vyšší riziko mortality je spojeno s předchozím

výrazným úbytkem hmotnosti, s purgativním typem mentální anorexie, a při zvýšené fyzické aktivitě (Nielsen S., 2001).

Výrazně nepříznivým prognostickým faktorem je BMI nižší než 13 kg/m². Dalším prediktorem možného letálního vývoje onemocnění je chronické onemocnění s trváním nad 10 let, snížení sérového albuminu pod 36 g/l, snížení glykémie, přítomnost elektrolytových abnormalit (hypokalémie) a dehydratace. Nezávislým rizikovým faktorem asociovaným se zvýšeným rizikem náhlé smrti na podkladě maligní arytmie je prodloužení QT intervalu na EKG nad 600ms (Ravaldi C. et al., 2003).

1.5 Mentální anorexie a malnutrice

Malnutrice je definována podle WHO jako stav zhoršené výživy, v širším smyslu slova jde o nerovnováhu mezi příjmem energie a základních živin a nárocích organismu na jejich potřebu v množství dostatečném k růstu a zajištění životních funkcí (de Onis M. et al., 1993).

Malnutrice se dělí na energetickou malnutrici (marantický typ malnutrice) a proteinovou malnutrici (kwashiorkor), a to podle živiny, u které je výrazný nepoměr mezi jejím příjmem a potřebou nebo ztrátou.

Malnutrice u pacientek s mentální anorexií je typickým příkladem **prosté malnutrice**, klinicky se projevuje sníženou hmotností s minimálním množstvím podkožního tuku, často s výraznou deplecí kosterního svalstva. Je způsobena nepoměrem mezi příjmem a spotřebou energetických substrátů, především sacharidů a tuků, ať již nízkým příjmem, nebo zvýšeným výdejem při excesivní sportovní či pohybové aktivitě (Sobotka L. et al., 2004).

Ze zkušeností s protestními hladovkami dochází po 60ti dnech hladovění ke snížení hmotnosti o 40% s mortalitou okolo 30%. Při snížení hmotnosti již o 5-8% již dochází ke snížení imunity, rozvoji svalové slabosti, zhoršení nálady, zhoršení plicní ventilace a narušení termoregulace (Svačina Š. et al., 2008).

1.5.1 Nutriční parametry

U pacientek s MA jsou navzdory těžké malnutrici popisovány normální sérové hladiny celkové bílkoviny, albuminu, transferinu a prealbuminu. V některých pracích je dokonce hladina sérového prealbuminu udávána jako zvýšená, proto nelze tyto běžně užívané nutriční parametry použít ke zhodnocení nutričního stavu a monitorování účinku nutriční intervence u pacientek s MA (Van Binsbergen CJ. et al, 1988).

Abnormálně nízká hladina sérového albuminu a nízká hmotnost jsou nejlepší ukazatelé rizika komplikací u pacientek s MA. Nízká hladina sérového albuminu u pacientek s MA je ukazatelem zánětlivého procesu a při jejím nálezů je nutno pomýšlet na možnou život ohrožující komplikaci základního onemocnění (Krantz MJ. et al., 2005).

Normální je u těchto pacientek i hladina méně často užívaných nutričních parametrů jako je sérová hladina ceruloplasminu a retinol vázícího proteinu (Barbe P. et al., 1993).

Z výzkumně používaných nutričních parametrů je známa snížená hodnota IGF 1 (insulin-like growth factor 1) u pacientek s mentální anorexií na rozdíl od zdravých kontrol. Hodnoty IGF 1 korelují s BMI, množstvím tukové tkáně a středním obvodem paže. Mohou odpovídat energetickému příjmu v posledních týdnech (Casanueva FF. et al., 1997). Po realimentaci dochází ke zvýšení IGF 1 (Caregaro L. et al., 2001). Sérová koncentrace IGFB 3 (insulin-like growth factor binding protein 3) je u pacientek s mentální anorexií rovněž snižena, koreluje s BMI a po úspěšné realimentaci dochází k normalizaci IGFBP 3 (Golden NH. et al., 1994).

Hladina leptinu je u pacientek s MA významně snižena, velmi úzce koreluje s množstvím tukové tkáně a po realimentaci dochází ke zvýšení, spíše než normalizaci hodnot leptinu (Casanueva FF. et al., 1997). Snižená hladina leptinu pravděpodobně souvisí se sekundární amenorheou u těchto pacientek (Hebebrand J. et al., 1997). Leptin koreluje i se sérovou koncentrací IGF 1 (Grinspoon S. et al., 1996).

Stanovení IGF 1, IGFBP 3 a leptinu není běžně dostupné.

1.5.2 Aminokyseliny

U pacientek s MA se jeví vhodnější stanovení hladin plasmatických aminokyselin jako

ukazatelů nutričního stavu a zejména proteinového metabolismu, které odráží proteinový metabolismus spíše než složení stravy (Halmi KA. et al., 1987, Moyano D. et al., 1998). V minulosti proběhly pouze 2 studie hodnotící změny sérových aminokyselin u pacientek s mentální anorexií při lehkém úbytku hmotnosti (Halmi KA. et al, 1987, Moyano D. et al., 1998). Nejsou dostupné informace o změnách sérových hladin aminokyselin při těžkém stupni malnutrice, u pacientek s extrémně nízkým BMI a vliv recentního snížení hmotnosti na tyto ukazatele.

1.5.3 Endokrinní parametry

U pacientek s mentální anorexií nacházíme četné endokrinní abnormality zahrnující hypogonadismus s primární či sekundární amenorheou, syndrom nízkého T3 (volný trijodthyronin), resistenci na růstový hormon, snížení hladin IGF-I (insulinu podobný růstový faktor 1), hyperkortisolismus se zachovanou cirkadiánní sekrecí, hypoleptiněmií a poruchu glukosové tolerance a senzitivity (Modan-Moses D. et al., 2007).

Hypotalamická amenorhea je charakterizována snížením amplitudy a/nebo frekvence pulsatilní sekrece gonadotropních releasing hormonů se snížením sekrece gonadotropinů, která vede k anovulačním cyklům, infertilitě a hypoestrogenismu (Lawson EA., Klibanski A., 2008).

Neuroendokrinní mechanismy regulující sekreci růstového hormonu (GH) významně závisí na nutričním stavu. U lidí hladovění stimuluje sekreci GH. Pacientky s AN vykazují zvýšení basálních hladin GH s přítomností nízkých hladin IGF-I se současným snížením hladin IGFBP-3 (IGF vazebný protein 3) (Stoving RK et al., 1999).

Mezi nejvýznamnější orexigenní a anorexigenní faktory u pacientek s MA patří leptin a ghrelin.

Hladiny leptinu přímo korelují s BMI i množstvím tukové tkáně a jsou proto u pacientek s MA sniženy. Po realimentaci dochází k jejich zvýšení, dlouhodobě však přetrvává relativní hypoleptinémie – ve vztahu k procentu tukové tkáně. (Nakai Y. et al., 1999; Grinspoon S. et al., 1996; Hebebrand J. et al, 2007).

U lidí hladiny ghrelinu přímo korelují s příjmem potravy, hlavním zdrojem cirkulujícího ghrelinu je žaludek. U pacientek s MA nacházíme zvýšení hladin ghrelinu, zejména v nočních hodinách, s normalizací hladin po realimentaci. U ghrelinu je prokázána

negativní korelace hladin s BMI (Ariyasu H. et al., 2001; Tolle V. et al., 2003).

Přehled základních endokrinních abnormalit u pacientek s MA je uveden v tabulce 1. (Lawson EA., Klibanski A., 2008).

Endokrinní abnormality u pacientek s MA
Snížené hladiny FSH, estradiolu a testosteronu
Zvýšené hladiny kortisolu
Zvýšení GH a snížení IGF-I
Snížení T3, zvýšení rT3 a zvýšení poměru T4 : T3
Snížení hladin leptinu, zvýšení hladin ghrelinu a peptidu YY

1.5.4 Ostatní parametry

Hladiny urey a kreatininu jsou většinou nízké a již normální hodnoty mohou maskovat dehydrataci nebo počínající renální insuficienci. Z abnormalit iontogramu můžeme nalézt například hyponatrémii při abusu diuretik, zvýšeném příjmu volné vody nebo chronické energetické deprivaci. Hypokalémie a hypofosfatémie se objevují nejčastěji v průběhu realimentace při nedostatečné substituci. Metabolická alkalóza je častým nálezem při zvracení, abusu diuretik, metabolická acidosa při abusu laxativ. Popisována je i hypercholesterolémie, jejíž vliv na rozvoj kardiovaskulárních komplikací je nejasný (Winston AP., 2012).

1.5.5 Realimentace u pacientek s mentální anorexií

Abnormální nutriční nálezy u MA jsou následkem hladovění (Rock CL., Cuuran C., 1994). Pouze několik dosavadních prací se zabývalo realimentací nemocných s mentální anorexií, respektive zvolením vhodného režimu realimentace (Meguid MM., Muscaritoli M., 1996). Na začátku realimentace jsou nemocní nejen v těžké proteinokatabolické malnutrici, ale

nacházíme často i významné poruchy v minerálovém metabolismu. Současně je přítomna i porucha lipidového a glycidového metabolismu, což vede některé autory k hypotéze předčasného vzniku aterosklerotických změn u těchto nemocných.

Způsob realimentace závisí na spolupráci nemocných. Dle existujících doporučených postupů má přednost perorální příjem potravy, v případě potřeby enterální výživa ve formě sippingu nebo pomocí nasogastrické sondy. Parenterální výživa má být užitá pouze v případě nefunkčnosti gastrointestinálního traktu (British Psychological Society, 2004). V případě velmi těžké malnutrice a/nebo přítomnosti závažné metabolické dysbalance je přesto často nutné zahájit zároveň nebo přechodně výlučně parenterální výživu.

U těchto pacientek je nutná opatrnost při zahájení realimentace vzhledem k výraznému riziku rozvoje **refeeding (realimentačního) syndromu**. Refeeding syndrom je syndrom vznikající v důsledku těžké hypofosfatémie, zejména při realimentaci s vysokým obsahem sacharidů.

Tento syndrom byl poprvé popsán v koncentračních táborech jako příčina náhlých úmrtí osvobozených vězňů po zahájení realimentace (Sobotka L. et al., 2004).

Refeeding syndrom se může vyskytnout i u jiných těžce malnutričních pacientů.

Klinicky se projevuje rizikem rozvoje rhabdomyolýzy, respiračním, kardiálním selháním, rozvojem křečí, poruchami stavu vědomí (od zmatenosti, desorientovanosti s agresivitou až po koma). Popisovány jsou i případy úmrtí pacientek s mentální anorexií v důsledku hypofosfatémie. Pokles koncentrace fosfátu po zahájení nutriční podpory u těžce podvyživených pacientů je vysvětlován především rychlým přesunem tohoto iontu do buněk. Fosfát je totiž jedním ze základních intracelulárních kationtů, který je potřebný k fosforylaci řady molekul (například glukózo-fosfát, ATP, GTP a kreatinfosfát). Při náhlém zvýšení dodávky energetického substrátu tedy dochází k prudkému přesunu fosfátu intracelulárně a následnému poklesu jeho koncentrace v séru (Navrátilová M, 2002).

Prevencí vzniku refeeding syndromu je mimo pečlivé monitorace sérových hladin fosfátu i postupné zvyšování energetického obsahu. Sérové hladiny fosfátu však mohou být normální i již při manifestních klinických příznacích (v důsledku tkáňové deplece

s opožděným poklesem sérových hladin). Terapie při manifestním deficitu nebo klinických příznacích je intravenózní suplementace fosfátem (Na_2HPO_4 , KH_2PO_4).

1.6 Kardiální komplikace u mentální anorexie

Je známo, že u člověka vlivem dlouhodobého hladovění dochází ke snížení hmotnosti myokardu, abnormalitám diastolické a systolické funkce, změnám variability tepové frekvence, bradykardii, zvýšení tonu parasympatiku (s možným protektivním vlivem na rozvoj arytmií), snížení maximální spotřeby kyslíku a EKG změnám v průběhu fyzické zátěže (Romano C. et al., 2003).

U pacientek s mentální anorexií jsou kardiální abnormality přítomné až u 86% pacientek. Tyto změny zahrnují bradykardii, hypotenzi, riziko rozvoje arytmií, EKG a echokardiografické abnormality (Olivares JL. et al., 2005). Popisované jsou i změny v systolické a diastolické funkci levé komory s možným rizikem rozvoje srdečního selhání, zejména po zahájení realimentace v důsledku akcentace poruch hypofosfatémií (Schocken DD. et al., 1989).

Nejzávažnějším dopadem kardiálních změn u pacientek s mentální anorexií je již zmiňované riziko náhlé smrti (nejčastěji na podkladě vzniku maligní arytmie) (Casiero D. et al., 2006).

1.6.1 Tepová frekvence

Bradykardie - hodnocená jako snížení tepové frekvence pod 60 tepů za minutu je častým nálezem u pacientek s mentální anorexií. Je dokumentována u 19,7 - 95% pacientek s mentální anorexií, častěji u restriktivního typu onemocnění (Palla B., Litt IF, 1988; Miller KK. et al., 2005). Relativně častým nálezem je tepová frekvence nižší než 40 tepů za minutu (29- 48% pacientek s restriktivním typem onemocnění) (Palla B., Litt IF, 1988; DiVasta AD. et al., 2010).

Bradykardii lze v experimentu vyvolat i u zdravých dobrovolníků v důsledku hladovění (Keys A. et al., 1947). Bradykardie je u pacientek s mentální anorexií dávana do souvislosti s vagovou hyperaktivitou vedoucí ke zvýšení aktivity parasympatiku a snížení hmoty myokardu (adaptace na snížený metabolismus) (Kollai M. et al., 1994). Bradykardie

je dle některých autorů méně závažná při delším trvání onemocnění s pravděpodobnou adaptací na chronickou malnutrici (DiVasta AD. et al., 2010).

U některých pacientek může být bradykardie asociována se zvýšenou fyzickou aktivitou. Pacientky s mentální anorexií jsou často výrazně fyzicky aktivní, aby dosáhly snížení tělesné hmotnosti. Pacientky s mentální anorexií mají však často sníženou odpověď na fyzickou zátěž, nejsou schopné zvýšení tepové frekvence, na rozdíl od atletek mají sníženou odpověď katecholaminů na fyzickou zátěž (Nudel ND. et al., 1994).

Přítomnost bradykardie i u některých pacientek s mentální bulimií a normální hmotností podporuje přítomnost jiného mechanismu podmiňujícího snížení tepové frekvence než jen přítomnost malnutrice.

Po realimentaci se zvýšením hmotnosti nad 80% ideální tělesné hmotnosti a rehydrataci dochází u většiny pacientek ke zvýšení tepové frekvence nad 50 tepů za minutu (Shamin T. et al., 2003).

Klinickou konsekvencí přítomné klidové bradykardie je nález klidové tachykardie, kdy již hodnoty klidové tepové frekvence 80-90/min mohou svědčit pro podezření na akutní onemocnění, např. na sepsi (Krantz MJ., Mehler PS., 2004).

Posturální (ortostatická) tachykardie, definovaná jako zvýšení tepové frekvence ≥ 20 tepů za minutu při změně polohy z leže do stoje, je často přítomna u pacientek s klidovou bradykardií s nebo bez přítomnosti hypotenze. Posturální tachykardie může být asymptomatická nebo může způsobovat vznik slabostí, závratí a /nebo synkop. U některých pacientek může přetrvávat i po úpravě hypotenze (Low PA. et al., 2009). K normalizaci dochází po úpravě tělesné hmotnosti. Tento parametr je spojován s autonomní dysbalancí (více viz.měření variability tepové frekvence).

1.6.2 Krevní tlak

Hypotenze je definována jako systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg a/ nebo diastolický krevní tlak nižší než 50 mmHg. U pacientek s mentální anorexií nacházíme nižší hodnoty systolického, diastolického i středního krevního tlaku. Systolický krevní tlak negativně koreluje s délkou trvání onemocnění, systolický i diastolický krevní tlak korelují s nutričními parametry, zejména s množstvím tukové tkáně (Misra M. et al., 2004).

Posturální hypotenze je definována jako pokles systolického krevního tlaku o více než 20 mmHg nebo diastolického krevního tlaku o více než 10 mmHg při změně polohy ze sedu do stoje nebo z lehu do sedu (Bradley JG., Davis KA., 2003). Hypotenze může pacientky ohrozit v důsledku možnosti zhoršené perfuze mozku, srdce a ledvin. Protrahovaná hypotenze může vést k poškození ledvin a rozvoji kognitivních změn.

Posturální změny krevního tlaku a tepové frekvence jsou u pacientek s mentální anorexií relativně časté. Posturální hypotenze je popisována až u 62% restriktivních pacientek a u 83% z pacientek purgativního typu. U 86% pacientek restriktivního typu a 92% pacientek purgativního typu došlo ke zvýšení tepové frekvence o ≥ 35 tepů za minutu při vertikalizaci z leže do stoje. U přibližně poloviny těchto pacientek došlo ke zdvojnásobení tepové frekvence a u některých pacientek dokonce ke ztrojnásobení po vertikalizaci. Odpověď na ortostatické změny se zlepšila po rehydrataci, ale k úplné normalizaci došlo až po normalizaci tělesné hmotnosti (Palla B., Litt IF., 1988).

U některých pacientek se zdá, že hypotenze je sekundární při hladovění. Navíc se na rozvoji hypotenze může podílet volumová deplece. Mnoho pacientek snižuje příjem tekutin z obavy z přírůstku hmotnosti. Zvracení a užívání laxativ způsobuje také depleci tekutin (Caregaro L. et al., 2005).

1.6.3 ABMP (ambulatory blood pressure monitoring) – ambulantní 24 hodinové měření krevního tlaku

V průběhu ABMP nalézáme u pacientek s MA nižší hodnoty krevního tlaku a není vyjádřena cirkadiální variabilita krevního tlaku. Krevní tlak v průběhu denní fáze je nižší, v průběhu noční fáze není krevní tlak statisticky odlišný od kontrolní skupiny (Awazu M. et al., 2000; Cong ND. et al., 2004; Casu M. et al., 2002).

Výsledky 24 hodinového monitorování krevního tlaku u nemocných s mentální anorexií byly do současné doby publikovány ve 3 studiích. Krevní tlak v průběhu denní fáze byl zjištěn u nemocných s mentální anorexií nižší, zatímco v průběhu noční fáze nebyl statisticky odlišný od kontrolní skupiny (Awazu M. et al., 2000; Cong ND. et al., 2004; Oswiecimska J. et al., 2007). Důvody těchto změn však nebyly do současné doby uspokojivě vysvětleny.

V jedné z těchto prací byl současně zaznamenáván krevní tlak i 24 hodinový záznam variability tepové frekvence (Cong ND. et al., 2004). Vysokofrekvenční (HF) složka variability tepové frekvence byla zvýšena v průběhu celých 24 hodin a poměr nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenční (HF) složky byl snížen oproti kontrolní skupině. Tento nálezn přesto nevysvětluje, proč je krevní tlak nižší v průběhu aktivní části dne a srovnatelný s kontrolní skupinou v průběhu spánku.

V druhé práci (Oswiecimska J. et al., 2007) byla posuzována asociace některých hormonů s hodnotami krevního tlaku v průběhu 24 hodinového monitorování. V této studii byla zjištěna u pacientek s mentální anorexií významná pozitivní korelace mezi hodnotami fT4 v séru a průměrnými hodnotami systolického, středního i diastolického tlaku v průběhu celých 24 hodin a v denních hodinách. Hladina kortizolu pozitivně korelovala s maximálním systolickým a diastolickým tlakem v průběhu celých 24 hodin a maximálním systolickým, středním i diastolickým tlakem v denních hodinách. Naproti tomu hladina FSH a LH hladiny pozitivně korelovaly s tepovou frekvencí u nemocných s mentální anorexií především během spánku.

Hladiny hormonů byly odebrány jednorázově mezi 8 až 9 hodinou ranní, takže korelace jednotlivých parametrů 24 hodinového monitorování krevního tlaku byly vztaženy k těmto jednorázově změřeným hodnotám.

Nicméně výsledky uvedené práce svědčí pro vztah mezi porušenou hormonální regulací a krevním tlakem u pacientek s mentální anorexií.

V průběhu dne pacientky často mění polohu těla a jen minimálně se nachází v poloze vleže, na rozdíl od doby spánku. V dostupné literatuře existuje jen málo prací zabývajících se vlivem polohy těla na variabilitu tepové frekvence u pacientek s MA (Casu M. et al., 2002; Murialdo G. et al., 2007). Casu et. al. našel, že u pacientek s MA nedochází k signifikantním změnám vysokofrekvenční komponenty spektrální analýzy při změně polohy z leže do stoje, ale dochází k signifikantním změnám u kontrolní skupiny (Casu M. et al., 2002). Změny LF složky byly podobné u obou skupin, ale nižší u pacientek s MA. Oproti tomu Murialdo et al. popisuje zejména změnu aktivace sympatiku po postavení u pacientek s MA (Murialdo G. et al., 2007).

1.6.4 Elektrokardiografické změny

Elektrokardiografie (EKG) u pacientek s mentální anorexií zachycuje snížení amplitudy QRS komplexu, nespecifické změny ST- T úseku a vlny T a dále prolongaci QT intervalu, další změny popisované na EKG jsou zobrazeny v tabulce 2 (Panagiotopoulos et al., 2000). K prodloužení QT intervalu dochází i u zdravých dobrovolníků při experimentálním hladovění (Simonson E. et al., 1947). Prodloužení QT intervalu je asociováno s hypokalémií a event. dalšími iontovými dysbalancemi (hypokalcémie, hypomagnezémie, hypofosfatémie). Tyto elektrolytové odchylky jsou časté u purgativního typu onemocnění (Mars DR. et al., 1982). Zvláště podstatné jsou v období zahájení realimentace, kdy dochází k insulinem podmíněnému zvýšení transportu elektrolytů z extracelulárních tekutin do buněk. Po úspěšné realimentaci dochází ke zkrácení QT intervalu (Cooke RA. et al., 1994).

Tabulka 2 - Elektrokardiografické změny u pacientek s mentální anorexií

EKG změny u pacientek s MA
snížení amplitudy QRS komplexu
nespecifické změny ST – T úseku a vlny T
prodloužení QT intervalu
wandering pacemaker
nodální rytmus
intraventrikulární poruchy vedení
atrioventrikulární blokáda I. a II. stupně
ventrikulární extrasystoly včetně kupletů
maligní arytmie: ventrikulární tachykardie, torsades de pointes, fibrilace komor

Prodloužení QTc intervalu je obrazem prolongace repolarizace komor. Náhlá smrt a ventrikulární arytmie včetně torsades de pointes byly zaznamenány u pacientek s prodloužením QT. Další EKG abnormality jsou pravděpodobně obrazem malnutrice (snížená voltáž, změny ST segmentu) a iontových dysbalancí (např. oploštění T vlny) (Vanderdonckt O. et al., 2001).

Někteří autoři považují za průkaznější z hlediska hodnocení tíže onemocnění přítomnost bradykardie a relativní snížení amplitudy kmitu R ve V6 (Cooke RA., Chambers JB., 1995).

Disperze QT intervalu, hodnocená jako rozdíl mezi nejdelším a nejkratším QT intervalem v libovolném svodu, je u pacientek s mentální anorexií rovněž zvýšená. Dle některých autorů je možná redukce prodloužené disperze QT intervalu po perorální suplementaci kalia u těchto pacientek (Franzoni F. et al., 2002).

1.6.5 Echokardiografické změny

U pacientek s mentální anorexií je možná echokardiografická detekce perikardiálního výpotku, snížení end diastolického rozměru levé komory, end systolického rozměru levé komory, hmotnostního indexu levé komory, pokles srdečního výdeje a ejekční frakce, ztenčení stěny levé komory, prodloužení isovolumetrické relaxace a dysfunkce levé komory, zejména diastolické (až u 52% pacientek) a prolaps mitrální chlopně (Lupoglazoff et al., 2001; Ramacciotti et al., 2003; Johnson GL et al., 1986).

Perikardiální výpotek je přítomen až u 22,2% pacientek, téměř vždy se jedná o asymptomatický výpotek, výrazněji je přítomen při těžším stupni malnutrice a při výrazném váhovém poklesu a po realimentaci dochází k jeho regresí (Docx MK. et al., 2010). Dle literárních zdrojů je však kasuisticky popisován i rozvoj srdečního selhání a tamponády (Frohlich J. et al., 2001; Polli N. et al., 2006).

K úpravě end systolického rozměru levé komory, hmotnostního indexu levé komory a srdečního výdeje dochází po úpravě tělesné hmotnosti (Olivares JL et al., 2005).

Dle jiných autorů je funkce levé komory i při značně redukované hmotnosti levé komory v normě, respektive s normální systolickou funkcí. Přesto může dojít u těchto pacientek,

zejména v průběhu realimentace k rozvoji srdečního selhání, nejčastěji při současném refeeding syndromu. Systolická funkce je normální, ale je přítomna typická diastolická odchylka: nižší vrcholová rychlost transmitrálního toku v pozdní diastole a srovnatelná vrcholová rychlost v časně diastole a vyšší E/A ratio (early/atrial ventricular filling velocity) (Galleta F. et al., 2003).

Snížení hmoty levé komory je ukazatelem stupně malnutrice s lepší výpovědní hodnotou o stavu kardiálního systému než většina ostatních vyšetření (Romano C. et al., 2003).

Následkem agresivní, excesivní realimentace nebo při chronickém abusu ipecaku může dojít k rozvoji kardiomyopatie (Brotman MC. et al., 1981).

1.6.6 Variabilita tepové frekvence

Metodika spektrální analýzy variability tepové frekvence je založena na principu sledování oscilací intervalů mezi po sobě následujícími srdečními stahy (na EKG intervaly R-R). Podstatou spektrální analýzy je rozložení nepravidelného průběhu variability srdeční frekvence na pravidelné cykly, které reprezentují procesy ovlivňující průběh srdeční frekvence. Nejčastěji se k tomu používá tzv. Fourierova transformace nebo autoregresivní model. Transformací těchto časových údajů do frekvenčních hodnot získáme výkonové spektrum v rozmezí 0,02 až 0,50 Hz (Kautzner J., Malik M., 1998).

Pro tento typ hodnocení je důležité, že oba řídicí subsystémy, sympatikus a parasympatikus, „pracují“ s různou frekvencí (parasympatikus rychleji, sympatikus pomaleji, zřejmě v souvislosti s odlišnými charakteristikami účastníků se neurotransmiterů). Uvedená skutečnost pak umožňuje rozlišení obou subsystémů a kvantifikaci jejich aktivity, přičemž rozlišujeme tři hlavní spektrální komponenty:

- HF – vysoká frekvence (high frequency) – v pásmu 0,15 až 0,50 Hz, která je ovlivněna takřka výhradně vagovou aktivitou;
- LF – nízká frekvence (low frequency) – v pásmu 0,05 až 0,15 Hz, na které se podílí jak sympatická nervová modulace, tak parasympatická; dle studií z poslední době tento parametr spíše než s aktivitou sympatiku (jak se uvádělo dříve) koreluje s aktivitou baroreceptorů

- Poměr LF/HF je dle současných názorů parametrem, který nejvíce vyjadřuje aktivitu sympatiku
- VLF – velmi nízká frekvence (very low frequency) – 0,02 až 0,05 Hz má zatím ne zcela jasný původ (uvádí se možná účast cirkulujících neurohormonů, termoregulační vazomotorické aktivity, renin-angiotensinového systému a dalších pomalých variací ANS) a má ze všech tří komponent pravděpodobně nejmenší podíl vagové modulace.

Při hodnocení se užívá i poměr spektrálních komponent LF/HF, sloužící k vyjádření rovnováhy mezi aktivitou sympatického a parasympatického systému, k hodnocení autonomní funkce (Malik M. et al., 1996).

Poprvé byla tato metoda použita v roce 1965, kdy Lee a Hon popsali změny R-R intervalu pomocí HRV při fetálním poškození předcházejících změnám tepové frekvence (Lee ST., Hon EH, 1965).

Variabilita tepové frekvence (HRV) je snížena u řady kardiologických i nekardiologických onemocnění (stav po infarktu myokardu, diabetická neuropatie, tetraplegie, stavy po transplantaci srdce,..). Je známo, že toto snížení je významným prediktorem mortality a rizika rozvoje ventrikulárních arytmií u pacientů po infarktu myokardu (Odemuyiwa O. et al., 1991).

U pacientek s mentální anorexií nejsou doposud existující data kompaktní. Existují práce dokumentující přítomnost autonomní dysfunkce u těchto pacientek se snížením poměru LF/HF (nízkofrekvenční/ vysokofrekvenční složky) s relativní vagovou hyperreaktivitou (Galleta F. et al., 2003). Jiné práce dokumentují snížení tepové frekvence a zvýšení variability tepové frekvence u pacientek s akutní mentální anorexií, oproti tomu zvýšení tepové frekvence a snížení variability tepové frekvence při chronickém průběhu onemocnění (Platisa MM. et al., 2006). Otázkou je tedy určitá možnost adaptace autonomního nervového systému na chronickou malnutrici. Po realimentaci dochází k normalizaci variability tepové frekvence, nejčasněji v poloze vleže. Jedná se o neinvazivní, senzitivní a kvantitativní vyšetření, které je vhodné provádět u pacientek s mentální anorexií a hmotností pod 80% ideální tělesné hmotnosti (Kreipe RE. et al., 1994).

1.6.7 Endoteliální funkce

Endoteliální dysfunkce je důležitým faktorem při rozvoji aterosklerozy, hypertenze a srdečního selhání (Corretti MC. et al., 2002).

Vyšetření endoteliální funkce se provádí metodou postischemické dilatace arteria brachialis (flow mediated dilatation – FMD). Lze použít i metodu okluzní pletysmografie nebo stanovení maximálního průtoku za sekundu reaktivní hyperémie – peak blood flow (PBF) a procentuální vzestup průtoku ve srovnání s klidovým průtokem – blood flow increase (BFI). Zatímco hodnota FMD je závislá na lokální vazomotorické funkci v přesně definovaném arteriálním segmentu, PBF a BFI odrážejí sumární vazomotoriku mnohem větší části arteriálního řečiště (Karásek et al., 2004). Výhodou FMD je její neinvazivnost a jednoduchost.

Porucha endoteliální funkce je charakterizována převahou vasokonstrikce, např. u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Endoteliální funkce se dále zvyšuje při zvýšení oxidačního stresu a je považována za časný marker kardiovaskulárního onemocnění (Celermajer DS. et al., 1992).

Princip FMD: Cévní endotel obsahuje speciální iontové kanály, např. Ca^{2+} aktivované K – kanály, které se otevírají v důsledku nadměrného tření (shear stress), způsobného zvýšením průtoku. Aktivace K kanálů vede k hyperpolarizaci endotelových buněk se zvýšením vstupu kalcia do buňky. Kalcium aktivuje endotelovou NO syntázu (eNOS) se zvýšenou tvorbou oxidu dusnatého (NO). Následkem je dilatace brachiální arterie v důsledku relaxace vaskulární hladké svaloviny vlivem NO (Joannides R. et al., 1985). Přesto u geneticky upravených myši – knockout mice e-NOS – s deficitem e-NOS dochází k vasodilataci vlivem FMD, která je pravděpodobně modulována prostanoidy a inhibována indometacinem (Sun D. et al, 1999).

FMD je snížena při nedostatku extracelulárního kalcia a natria a zvyšuje se po podání magnesia (Schechter M. et al., 2000).

FMD je ovlivněna celou řadou podnětů jako je:

- potrava s vysokým obsahem tuků s postprandiální hyperlipémií,
- kouření,

- mentální stres s uvolněním katecholaminů,
- hladina estrogenů a progesteronu,
- akutní změny glykémie
- změny koncentrace sodíku a draslíku (Sorensen K. et al.,1998, Vogel RA. et al., 1997).

V některých pracích je prokázána korelace mezi endoteliální funkcí na periferních a koronárních tepnách (Anderson T. et al., 2000). Změny endoteliální funkce byly reversibilní po léčbě pacientů s akutním koronárním syndromem (Esper RJ. et al., 1999).

FMD je prokázanou senzitivní metodou ke stanovení endoteliální dysfunkce u hlavních rizikových faktorů rozvoje kardiovaskulárního onemocnění jako je hypercholesterolémie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus a hyperhomocysteinémie. Hypercholesterolémie (respektive zvýšení celkového cholesterolu) vede ke snížení FMD, zatím co hypertriglyceridémie její hodnoty neovlivňuje (Schnell GB. et al., 1999).

FMD klesá se zvyšujícím věkem, pravděpodobně v důsledku oxidačního stresu, provázejícího stárnutí. Dříveji u mužů než u žen, u kterých se pravděpodobně uplatňuje protektivní účinek estrogenů a pokles FMD nastává až po menopauze. Krátkodobé i dlouhodobé podávání estrogenů zlepšuje endoteliální funkci u opic po ovarektomii (Williams JK. et al., 1990).

Práce ohledně MA a FMD nejsou v současnosti dostupné.

2 Cíle práce

V naší práci jsme si stanovili následující cíle:

A. Porovnání nutričních a laboratorních parametrů u pacientek s restriktivním typem mentální anorexie a u zdravých štíhlých žen odpovídajícího věku

1. Antropometrické parametry - váha, výška, body mass index
2. Plazmatické nutriční parametry – albumin, prealbumin, transferin
3. Základní biochemické (endokrinní) a hematologické vyšetření
4. U vybrané skupiny význam aminoacidogramu

B. Porovnání vybraných kardiálních a hemodynamických parametrů mezi pacientkami s restriktivním typem mentální anorexie a zdravými štíhlými ženami odpovídajícího věku

1. Tepová frekvence a EKG změny na 12 svodovém elektrokardiogramu
2. Echokardiografické změny detekovatelné na dvourozměrném transthorakálním echokardiografickém vyšetření u pacientek s restriktivním typem mentální anorexie
3. Význam vyšetření postischemická dilatace brachiální tepny u nemocných s restriktivním typem mentální anorexie. Vliv úspěšné realimentace.
4. Porovnání 24 hodinového monitorování krevního tlaku u pacientek s restriktivním typem mentální anorexie ve srovnání se štíhlými zdravými ženami odpovídajícího věku
5. Porovnání variability srdeční frekvence u pacientek s restriktivním typem mentální anorexie ve srovnání se štíhlými zdravými ženami odpovídajícího věku na podkladě definovaného krátkodobého (15 minut) vyšetření.
6. Vyšetření vztahu mezi ortostatickými změnami krevního tlaku a variability srdeční frekvence u pacientek s restriktivním typem mentální anorexie ve srovnání se štíhlými zdravými ženami odpovídajícího věku

3 Pracovní hypotéza

V první části naší práce vycházíme z hypotézy, že hladina plasmatických aminokyselin odráží stav proteinového metabolismu, proto se domníváme, že bude existovat snížení zejména glukoplastických a esenciálních aminokyselin ve vazbě na stav malnutrice v závislosti na antropometrických parametrech.

Význam těchto změn spočívá v tom, že hladiny běžně užívaných nutričních parametrů jsou u pacientek s MA i při těžkém stupni malnutrice v normě a nelze je tedy použít k detekci a sledování malnutrice.

V druhé části práce vycházíme ze skutečnosti, že druhou nejčastější příčinou úmrtí u pacientek s mentální anorexií je náhlá smrt kardiální etiologie.

Vycházíme z hypotézy, že neinvazivní vyšetření poskytují významné údaje o patologických změnách kardiovaskulárního systému u pacientek s mentální anorexií a současně z představy, že jednotlivé zjištěné abnormality při neinvazivních vyšetřeních tvoří provázaný komplex změn, který je spojen s malnutricí. Jako modelovou situaci takové situace jsme v naší práci posuzovali vztah mezi změnami variability srdeční frekvence a krevního tlaku.

Vzhledem k neexistujícím datům týkající se vyšetření postischemické dilatace brachiální tepny v literatuře, byl studován předpoklad, že výsledek tohoto vyšetření u pacientek s MA je abnormální a současně, že realimentace vede k úpravě zjištěných změn.

4 Soubor pacientů

Soubor tvořily pacientky hospitalizované na Metabolické jednotce Interní kliniky FN v Motole s diagnózou mentální anorexie (MA) v období roku 2003 až 2010.

V práci týkající se stanovení sérových aminokyselin bylo vyšetřeno 11 pacientek v letech 2003 -2006.

Neinvazivní vyšetření kardiovaskulárního systému byly provedeny u 30 pacientek s diagnózou mentální anorexie v letech 2003-2010.

Diagnóza MA byla stanovena při splnění následujících kritérií DSM IV (Diagnostic and Statistic Manual):

- cílené udržování nízké tělesné hmotnosti (hmotnost nižší než 15% ideální tělesné hmotnosti pro danou výšku a věk)
- obava z přírůstku hmotnosti
- porucha vnímání tělesného schématu
- primární či sekundární amenorhea

Diagnóza byla stanovena u každé pacientky na podkladě konsiliárního psychiatrického vyšetření. Pacientky byly klasifikovány jako MA restriktivního typu, pokud došlo ke snížení hmotnosti v důsledku omezení příjmu potravy nebo jako MA purgativního typu, pokud užívaly laxativa nebo si vyvolávaly zvracení.

Vstupní kritéria pro zařazení do studie byla následující:

1. Porucha příjmu potravy hodnocená psychiatrem jako mentální anorexie.
2. Signifikantní úbytek hmotnosti v posledních 3 měsících, definovaný jako ztráta více než 10% tělesné hmotnosti nebo body mass index nižší než 16,5 při přijetí
3. Pacientky neužívající farmakoterapii (zejména psychofarmaka) v období před hospitalizací
4. Byla vyloučena jiná organická příčina vyvolávající pokles tělesné hmotnosti (celiakie, zánětlivé střevní onemocnění, revmatologická onemocnění, diabetes mellitus...)

5. Pacientky souhlasily s účastí ve studii a při přijetí podepsaly informovaný souhlas, schválený etickou komisí FN Motol.

Do studie nebyly zahrnuty pacientky užívající psychofarmaka před přijetím. Vyloučeny byly i pacientky s mentální bulimií. Všechny pacientky byly ženského pohlaví.

Informace o kvantitativním snížení tělesné hmotnosti byly získány na podkladě anamnestických dat a také z údajů od členů rodiny.

Kontrolní skupina se skládala z 30 zdravých, štíhlých žen, srovnatelného věku a míry tělesné aktivity, s negativní anamnézou výskytu poruch příjmu potravy.

5 Metodika

5.1 Antropometrické vyšetření

Z antropometrických parametrů byla stanovena tělesná výška, hmotnost, kalkulován body mass index. Pacientky i kontrolní subjekty byly při vyšetření ve spodním prádle, bez obuvi.

Tělesná výška byla stanovena pomocí stadiometru.

Tělesná hmotnost pomocí pákové kalibrované váhy.

Body mass index (BMI) byl vypočten podle následujícího vzorce:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Tělesná hmotnost (kg)}}{\text{Tělesná výška (m)}^2}$$

5.2 Základní laboratorní parametry

U pacientek s mentální anorexií i u kontrolní skupiny jsme provedli základní laboratorní vyšetření zahrnující stanovení krevního obrazu, iontogramu, sérové hladiny fosfátu, ionizovaného vápníku, magnesia, fosfátu, jaterní testy, renální parametry (urea, kreatinin, kyselina močová), cholesterol, triacylglyceroly, lačnou glykémii, glykovaný hemoglobin. Krev ke stanovení výše uvedených parametrů byla odebrána nalačno mezi 6:30 až 7:30 (u pacientek s MA v den přijetí).

- 1) **Stanovení glykémie:** Toto enzymatické stanovení je založeno na metodě Sleina s využitím hexokinázy a glukózo-6-fosfát dehydrogenázy. Hexokináza katalyzuje fosforylací glukózy pomocí ATP za vzniku glukóza – 6 – fosfátu a ADP. Vzniklý G-6-fosfát je za použití enzymu glukóza- 6 – dehydrogenázy oxidován za současné redukce NAD⁺ na NADH. Koncentrace vzniklého NADH je přímo úměrná koncentraci glukózy a sleduje se nárůst absorpance při 340 nm.

- 2) **C peptid:** C peptid byl měřen pomocí homogenní imunochemické metody s chemiluminiscenční detekcí u pacientek nalačno.
- 3) **Stanovení sodíku, draslíku:** Analyzátor Advia 1800 využívá k určení koncentrace sodíkových a draselných iontů nepřímou potenciometrii na ionselektivních elektrodách. Vzorek se naředí v poměru 1:33, promíchá s ISE pufrem, tím se zajistí konstantní pH a dostatečná iontová síla roztoku. Pufrovaný roztok vzorku se dopraví na elektrodu a změří se změna elektrického potenciálu mezi měrnou ionselektivní elektrodou a referenční elektrodou, která je úměrná aktivitě sodného a draselného kationtu ve vzorku. Výpočet se provádí podle Nernstovy rovnice:

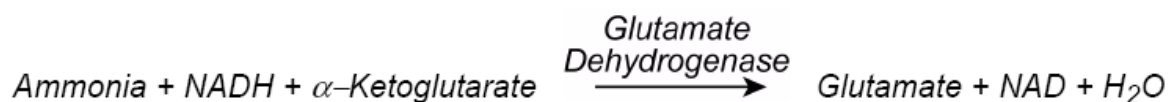
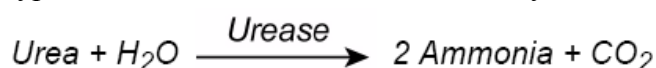
$$E = E_0 + S * \log C_i,$$

, kde E je rozdíl potenciálu mezi měrnou a referenční elektrodou, E_0 je standardní elektrodový potenciál, S je směrnice elektrody, C_i je koncentrace měřeného iontu ve vzorku. Matematické zpracování je prováděno počítačem v přístroji a zohledňuje chování iontů v roztoku, vztah aktivity iontů k jejich koncentraci a působení iontové síly v biologickém materiálu.

- 4) **Ionizované kalcium:** Stanovení je založeno na principu iontově selektivní elektrody (ISE). Obecně platí, že potenciál ISE závisí na koncentraci (přesněji na aktivitě) sledovaného iontu v měřeném roztoku. Měřicí systém zahrnuje Ca^{2+} selektivní elektrodu, referenční elektrodu a pH elektrodu. Koncentrace iCa v séru, plazmě i v plné krvi je ovlivněna hodnotou pH. Při přechovávání vzorku na vzduchu se pH zvyšuje vlivem úbytku CO_2 . Při měření vzorků, u kterých není odběr prováděn v anaerobních podmínkách, je třeba současně měřit pH a koncentraci iCa přepočítat na normalizované hodnoty. Hodnota normalizovaného iCa představuje koncentraci, jakou by měl vzorek při pH 7,4 (střední hodnota referenčního rozmezí pH) za předpokladu, že měřený vzorek má normální koncentraci bílkovin.
- 5) **Hořčík:** Hořečnaté ionty tvoří v alkalickém prostředí barevný červenofialový komplex s xylidylovou modří. Pokles absorbance při 628 nm způsobený spotřebou xylidylové modří je úměrný koncentraci hořčíku ve vzorku. Vápenaté ionty jsou maskovány přidávkem GEDTA.

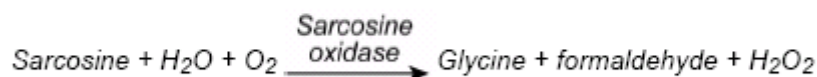
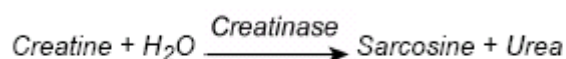
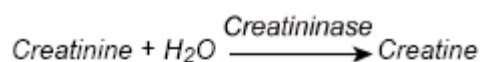
- 6) **Fosfát:** Stanovení je založeno na reakci anorganického fosfátu s molybdenanem amonným za přítomnosti kyseliny sírové. Vzniká fosfomolybdenanový komplex jehož absorbance se měří při 340 nm. Koncentrace vzniklého komplexu je přímo úměrná koncentraci anorganického fosfátu.
- 7) **Urea:** Stanovení je založeno na enzymatické reakci Roch Ramelově s použitím ureázy a glutamát -dehydrogenázy. Za přítomnosti vody a ureázy je urea hydrolyzována na amoniak a kysličník uhličitý. Vzniklý amoniak reaguje s 2 – oxoglutarátem za přítomnosti GLDH a NADH. Oxidace NADH na NAD se sleduje kineticky jako pokles absorbance při 340 nm.

Typ metody: kinetická



Metoda stanovení je založena na enzymatické reakci Fossatiho, Prencipa a Bertiho, měří se výsledná absorbance barevného produktu při 596/694 nm.

- 8) **Kreatinin:** Působením kreatininázy je kreatinin převeden na kreatin. Vzniklý kreatin je hydrolyzován kreatinázou za vzniku sarkozinu, sarkozin je oxidován sarkozinoxidázou na glycin, formaldehyd a peroxid vodíku. Vzniklý peroxid vodíku vytváří kvantitativní oxidativní kondenzací s N-(3sulfopropyl)-3methoxy-5-metylanilinem (HMMPS) modré barvivo za přítomnosti peroxidázy a 4-aminoantipyrinu. Koncentrace kreatininu se stanoví měřením absorbance modrého produktu při 596/694 nm. Absorbance vytvořeného barevného produktu je přímo úměrná koncentraci kreatininu.



- 9) **Cholesterol:** Celkový cholesterol byl měřen enzymatickou metodou, kdy pomocí cholesterolesterázy byly rozštěpeny estery na cholesterol a mastné kyseliny, poté pomocí cholesteroloxidázy, peroxidu vodíku, fenolu a amintipyrinu byl stanovený celkový cholesterol. Stanovení je spektrofotometricky.
- 10) **Triacylglyceroly:** Stanovení bylo provedeno spektrofotometricky. Triglyceridy byly rozštěpeny na glycerol a mastné kyseliny pomocí lipázy. Ke vzniklému glycerolu bylo přidáno ATP, poté ke glycerolfosfátu peroxid vodíku a dihydroxyacetonfosfát, fenol a 4 antipyrin.
- 11) **Krevní obraz:** Stanovení v laboratoři hematologie:
- eryocyty, leukocyty impedanční principem
 - hemoglobin fotometrickým stanovením
 - Hematokrit, MCV, MCH výpočtem
 - trombocyty přístrojově
- 12) **Jaterní testy:** Stanovení aktivity ALT (alaninaminotransferázy) a AST (aspartát aminotransferázy) bylo provedeno spřaženou kinetickou reakcí s laktátdehydrogenázou s fotometrickým stanovením při 340nm.
GMT (gamaglutamyltransferáza) byla stanovena s gamaglutamyl-4-nitroanilidem, s fotometrickou detekcí. Stanovení ALP (alkalická fosfatáza) proběhlo na základě reakce s 4-nitro – fenolfosfátem.
- 13) **Kyselina močová:** Koncentraci kyseliny močové jsme stanovili metodou urikáza-F- Daos. Kyselina močová ve vzorku je katalyzována urikázou za vzniku peroxidu

vodíku. Ten se zúčastní reakce za přítomnosti F-DAOS a 4-aminoantipyrinu, vzniká modré zbarvení.

14) **Měď:** V séru byla stanovena metodou atomové absorpční spektrometrie s elektrotermickou atomizací. Ke snížení viskozity byla přidána kyselina chlorovodíková. Proteiny byly odstraněny precipitací s kyselinou tetrachloroctovou. Ke vzniklému vzorku bylo přidáno chelatační činidlo amonium pyrrolidin a následně proběhla ionizace.

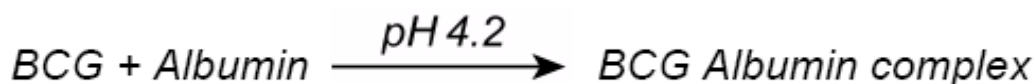
15) **Zinek:** Koncentrace zinku v séru byla stanovena metodou atomové absorpční spektrometrie s plamenou atomizací. Ke snížení viskozity byla přidána kyselina chlorovodíková. Proteiny byly odstraněny precipitací s kyselinou tetrachloroctovou.

5.3 Nutriční parametry

Z nutričních parametrů jsme vyšetřili hladinu sérového albuminu, celkové bílkoviny, prealbuminu, transferinu, IGF-I (insulin like growth hormon I), IGFBP 3, leptinu. Z negativních reaktantů proteinové fáze jsme stanovili C reaktivní protein.

1) **Celková bílkovina:** Stanovení je založeno na metodě Weichselbauma s využitím biuretova činidla (síran měďnatý v alkalickém prostředí). Bílkoviny a peptidy tvoří s měďnatými ionty v alkalickém prostředí červenofialové komplexy, jejichž absorbance se měří při 545 nm. Intenzita zbarvení je přímo úměrná počtu peptidických vazeb.

2) **Albumin:** Stanovení je založeno na metodě Doumase, Watsona a Biggse s využitím bromkresolové zeleni (BCG), na kterou se albumin váže. Albumin ze vzorku se ve slabě kyselém prostředí kvantitativně váže na bromkrezolovou zeleň za vzniku zeleně zbarveného komplexu. Absorbance komplexu se měří při 596 nm a je úměrná obsahu albuminu ve vzorku.



Typ metody: end point

- 3) **Prealbumin:** Vzorek lidského séra nebo plazmy obsahující stanovovaný antigen se promíchá se specifickým antisérem jako protilátkou. Proběhne imunochemická reakce za vzniku nerozpustného imunokomplexu, vytvořený zákal se měří turbidimetricky při 340 nm.
- 4) **Transferin:** Vzorek lidského séra nebo plazmy obsahující stanovovaný antigen se promíchá se specifickým antisérem jako protilátkou. Proběhne imunochemická reakce za vzniku nerozpustného imunokomplexu, vytvořený zákal se měří turbidimetricky při 340 nm.
- 5) **IGF-I:** Stanovení je založeno na sendvičové imunoradiometrické metodě. V soupravě jsou použity myši monoklonální protilátky proti dvěma různým epitopům IGF-I. Je nezbytné předem provést extrakci kyselým etanolem za účelem uvolnění IGF-I z jeho komplexů s vazebnými proteiny. Vzorky extrahované kyselým etanolem a standardy jsou inkubovány ve zkumavkách pokrytých první protilátkou v přítomnosti druhé monoklonální protilátky značené pomocí ¹²⁵I. Po inkubaci je obsah zkumavek odsát a měří se vázaná radioaktivita. Neznámé hodnoty se určí interpolací z kalibrační křivky. Vázaná radioaktivita je přímo úměrná koncentraci IGF-I ve vzorcích.
- 6) **IGFBP 3:** Stanovení je založeno na sendvičové imunoradiometrické metodě, ve které jsou analyzované vzorky měřeny v sendviči mezi dvěma protilátkami. První protilátka je navázaná na stěnu zkumavky, druhá je značena aktivitou. Analyt obsažený ve vzorku je vázán k oběma protilátkám ve formě komplexu. Nenavázané reagensie jsou odstraněny odmytím. Vázaná radioaktivita je přímo úměrná koncentraci IGFBP-3 ve vzorcích.
- 7) **Leptin:** Koncentrace leptinu v séru byla stanovena na podkladě metody ELISA.

- 8) **CRP:** Principem této metody je turbidimetrické imunochemické stanovení. CRP ve vzorku tvoří s protilátkou v reagenzii nerozpustný komplex.

5.4 Endokrinní parametry

Z endokrinních parametrů jsme u našich pacientek a u kontrolní skupiny vyšetřili sérové koncentrace TSH, fT4, fT3, LH, FSH, estradiolu, testosteronu a kortisolu.

- 1) **TSH (thyreotropin):** Stanovení TSH3-Ultra je stanovení 3. generace, které využívá anti-FTIC monoklonální protilátku kovalentně vázanou na paramagnetické částice, FITC – značenou anti-TSH navázanou na monoklonální protilátku a indikátorem chemiluminiscenční reakce je anti-TSH mAb protilátka, značená akridinium esterem, konjugovaná s hovězím sérovým albuminem (BSA). Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací TSH ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.
- 2) **fT3 (volný trijodthyronin):** ADVIA Centaur FT3 analýza je kompetitivní imunoanalytická metoda využívající přímé chemiluminiscenční technologie. FT3 v patientském vzorku soutěží s T3 analogem, který je kovalentně vázán k paramagnetickým částicím v Solid Phase, o omezené množství sloučeniny acridinium ester značených monoklonálních myších anti-T3 protilátek v Lite Reagent. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací FT3 ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra.
- 3) **fT4 (volný tyroxin):** Stanovení proběhlo pomocí chemiluminiscenční imunoanalýzy.

- 4) **LH (lutropin):** Pro stanovení LH se používá sendvičová imunoanalýza, která využívá konstantní množství dvou protilátek majících specifitu vůči beta podjednotce intaktní molekule LH. První je monoklonální myší anti-LH značená esterem acridinia, druhá je monoklonální myší anti-LH protilátka, kovalentně navázána na paramagnetické částice. Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací LH ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.
- 5) **FSH (folikulotropin):** Pro stanovení FSH se používá sendvičová imunoanalýza, která využívá konstantní množství dvou protilátek majících specifitu vůči intaktní molekule FSH. První je polyklonální ovčí anti-FSH značená esterem acridinia, druhá je monoklonální myší anti-FSH protilátka, kovalentně navázána na paramagnetické částice. Separace komplexu protilátek a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací FSH ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje přímá úměra.
- 6) **Estradiol:** Metoda stanovení využívá kompetiční test.

1.inkubace: Při inkubaci vzorku (35 μ L) s biotinylovanou protilátkou specifickou proti estradiolu je vytvářen imunokomplex, jehož množství je závislé na koncentraci analytu ve vzorku.

2.inkubace: Po přidání streptavidinem potažených mikročásteček a derivátu estradiolu, značeného rutheniovým komplexem, jsou obsazena dosud volná místa biotinylované protilátky a je vytvářen komplex protilátka-hapten. Celý komplex se váže na pevnou fázi prostřednictvím interakce mezi biotinem a streptavidinem.

Reakční směs je nasáta do měřicí komůrky, kde jsou mikročástečky zachyceny magnetickým polem na povrchu elektrody. Nenavázané složky jsou odstraněny roztokem ProCell. Přivedené napětí na elektrodě vyvolá chemiluminiscenční emisi fotonů, která je změřena fotonásobičem.

Výsledky jsou vyhodnoceny z kalibrační křivky, která je specifická pro přístroj

a je vytvářena na základě dvoubodové kalibrace a základní master kalibrace, dodávané v čárovém kódu reagentie.

- 7) **Testosteron:** Pro stanovení testosteronu se používá kompetitivní imunoanalýza s přímou chemiluminometrickou technologií. Testosteron v patientském séru soutěží s testosteronem značeným esterem acridinia o vazbu v limitním množství polyklonální králičí anti-testosteron protilátky navázanou na monoklonální myši anti-králičí protilátku navázanou na paramagnetických částicích. K uvolnění vázaného testosteronu z endogenně vázaného proteinu se používá uvolňovací činidlo. Separace komplexu protilátky a stanovovaného antigenu se provádí magneticky. Detekuje se chemiluminiscenční signál vznikající rozpadem acridiniového esteru působením H_2O_2 po přidání alkalického roztoku. Mezi koncentrací testosteronu ve vzorku a relativními světelnými jednotkami naměřenými analyzátozem existuje nepřímá úměra.
- 8) **Kortizol:** stanovení chemiluminiscenční imunoanalýzou z ranního vzorku.

5.5 Stanovení aminokyselin v séru

Odběr byl proveden do zkumavek s EDTA (kyselina ethylendiaminotetraoctová) a odeslán se suchým ledem ke zpracování. Koncentrace sérových aminokyselin byly stanoveny metodou HPLC (vysokoučinná kapalinová chromatografie – high performance liquid chromatography) s fluorescentním detektorem (Waters, Mnichov, Německo). Deproteinizace byla provedena přidáním 100 μ l 4% kyseliny sulfosalicylové (Pliva-Lachema, Záhřeb, Chorvatsko) s homocysteinovou kyselinou do 100 μ l séra. Homocysteinová kyselina (Sigma-Aldrich, Praha, Česká republika) byla použita jako vnitřní standard. Vzorek byl důkladně promíchán a centrifugován 5 minut při 4000 g. Aminokyseliny byly kvantifikovány po kalibraci se standardním roztokem a korekci vnitřním standardem. Vzorky byly zpracovány maximálně do 1 týdne po odběru a výsledky byly vyjádřeny v absolutních hodnotách v μ mol/l. Vypočtena byla hodnota celkových aminokyselin, esenciálních a neesenciálních aminokyselin. Dále byly vypočteny

poměry následujících aminokyselin nebo skupin aminokyselin, které jsou společně metabolicky aktivní:

- poměr fenylalanin/ tyrosin (indikátor katabolismu)
- poměr glycin/ valin (indikátor proteinové malnutrice)
- Witehead ratio neesenciálních/ esenciálních aminokyselin (Whitehead RG., Dean RF., 1964)

5.6 Elektrokardiografické vyšetření (EKG)

U všech pacientek bylo provedeno 12ti svodové EKG, vyšetření probíhalo den po přijetí a dále po 2-3 týdnech po proběhlé realimentaci.

Vyšetření bylo provedeno ráno v 7 hodin nalačno přístrojem MAC 1100, GE Medical Systems, Information Technologies Asia, Shanghai, China.

Hodnoceny byly následující parametry: rytmus, tepová frekvence, interval PQ, šířka komplexu QRS, interval QT, dále byl vypočítán interval QTc a posouzena jeho disperze na 12 –ti svodovém EKG.

5.7 Echokardiografické vyšetření

V době 24-48 hodin po přijetí na interní kliniku před zahájením realimentace bylo provedena dvourozměrná transthorakální echokardiografie přístrojem ATL 9HDI (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA) u 30 pacientek s mentální anorexií a u 30 kontrolních mladých štíhlých žen. U pacientek ležících na levém boku bylo provedeno vyšetření v parasternální projekci v dlouhé i krátké ose, apikální čtyřdutinové a dvoudutinové projekci.

Při echokardiografickém vyšetření byly vyšetřeny následující hodnoty:

1. Ejekční frakci levé komory výpočtem podle vzorce:

$$\text{LK EDV} - \text{LK ESV}$$

EF LK = -----

LK EDV

LK EDV end diastolický objem levé komory v ml

LK ESV end systolický objem levé komory v ml

2. Sílu stěn levé komory (zadní stěna, interventrikulární septum), velikost levé síně, levé komory a pravé komory

3. Diastolický objem levé komory v ml (vypočteno dle Teichholze) (LK-EDV) a systolický objem levé komory v ml (vypočteno dle Teichholze) (LK-ESV)

$$LK-EDV = \frac{7 \cdot LVD^3}{2,4 + LVD}$$

kde

LVD je šířka levé komory v mm.

4. Funkci chlopní - detekce přítomnosti prolapsu, regurgitace či stenózy chlopní.

5. Frakční zkrácení (fractional shortening) levé komory (FS LK)

na podkladě vzorce:

$$FS = \frac{LVEDD - LVESD \cdot 100}{LVEDD}$$

LVEDD ... end diastolický rozměr levé komory

LVESD..... end systolický rozměr levé komory

(normální hodnoty jsou mezi 26-48%)

6. Diastolická funkce levé komory – vyšetření transmitrálních průtokových křivek dopplerovskou metodou, se záznamem:

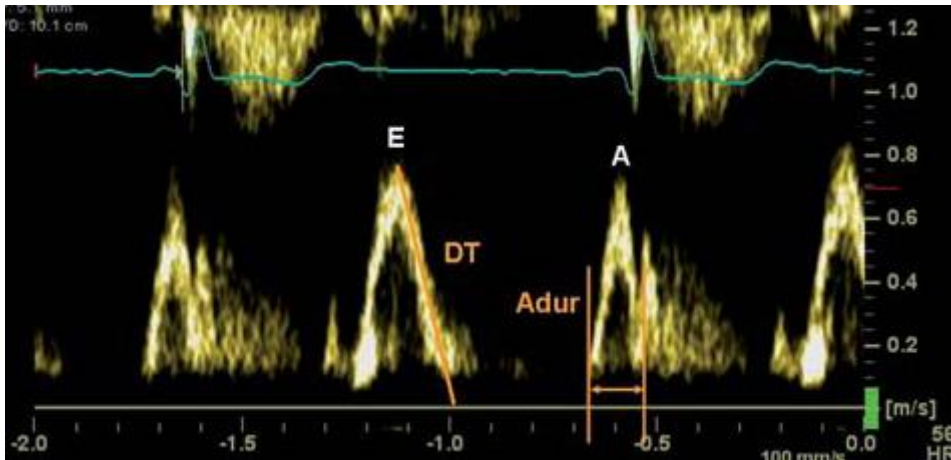
E.....vrcholová rychlost plnění levé komory v časně diastole mm/s

A.....vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu (v pozdní diastole) mm/s

E/Apoměr -bez jednotek

DT..... decelerační čas vlny E (ms)

Obrázek 1 – Záznam transmitrálních průtokových křivek (Paleček et al., 2009).



6. Hmotnost levé srdeční komory (LVM – left ventricle mass) na podkladě vzorce dle konvence Penn:

$$\text{hmotnost LK (g)} = 1,04 [(\text{IVSd} + \text{DdLK} + \text{ZS})^3 - \text{DdLK}^3] - 13,6,$$

kde 1,05 je indexem hmotnosti srdečního svalu,

IVSd – je tloušťka intraventikulárního septa v diastole,

DdLK – rozměr levé komory v diastole,

ZS – tloušťka zadní stěny levé komory v diastole.

5. Index masy levé komory - LVMI , přepočtení masy levé komory na tělesný povrch.

5.8 Endoteliální funkce metodou postischemické dilatace (FMD)

Vyšetření endoteliální funkce jsme prováděli na přístroji CC-15M71-MA, Toshiba, Otawara, Japonsko, metodou postischemické dilatace pravé arteria brachialis dle standardního protokolu (Corretti MC. et al., 2002).

Vyšetření byla provedena u pacientek s MA po přijetí k hospitalizaci a po realimentaci.

Pacientky i kontroly byly před vyšetřením poučené o nutnosti minimálně 8-12 hod před vyšetřením nekouřit, být nalačno, nepít nápoje s obsahem kofeinu a neužívat potravinové doplňky s vitamínem C.

Žádná z pacientek ani z kontrol neužívala léky s vasodilatačním účinkem.

Místnost pro vyšetření byla o pokojové teplotě s tlumeným osvětlením. Pacientky zaujaly polohu vleže ve vyšetřovací místnosti 10 minut před zahájením vyšetřování.

Na nejširší místo pravé paže jim byla umístěna tlaková manžeta. Byla použita lineární sonda 10MHz v oblasti kubitální jamky s longitudinálním záznamem.

Po záznamu základního lineárního B-modu byla tlaková manžeta nafouknuta na 250mmHg na 5 minut k vyvolání reaktivní hyperémie. Zobrazení brachiální arterie bylo provedeno 60 a 90 s po vyfouknutí manžety a bylo počítačově zaznamenáno.

Všechna vyšetření byla provedena jedním zkušeným specialistou, který neznal výsledky ostatních vyšetření. Vstupní i kontrolní vyšetření byla provedena stejným lékařem.

Posouzeno bylo absolutní maximum FMD (v cm) – změna průměru tepny při reaktivní hyperémii oproti základnímu záznamu.

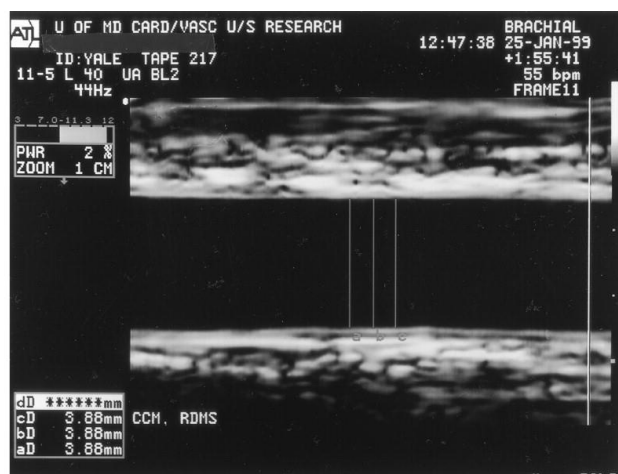
Pro porovnání postischemické dilatace mezi skupinami jsme použili následující vzorec:

$$FMD = (r - r_1) / r,$$

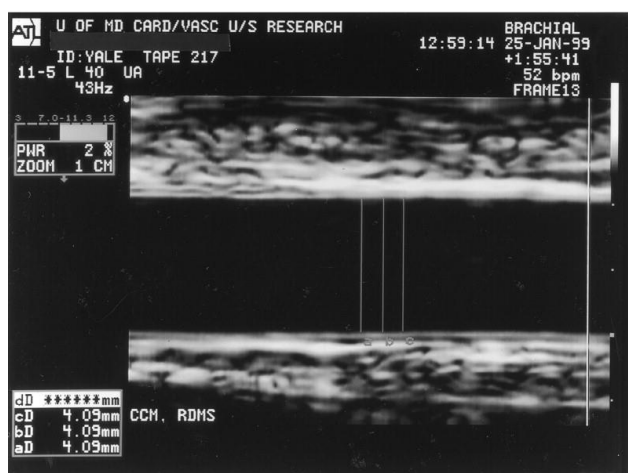
r.....poloměr brachiální tepny,

r₁postischemický poloměr brachiální tepny

Obrázek 2 – A) Základní lineární záznam; B) Reaktivní hyperémie po stimulaci (Corretti MC. et al., 2002).



A



B

5.9 Spektrální analýza variability tepové frekvence

Funkce autonomního nervového systému byla hodnocena vyšetřením spektrální analýzy variability srdeční frekvence (SA-VSF) při záznamu ve třech vyšetřovacích polohách (5 minut vleže, 5 minut ve stoje, 5 minut následně opět vleže) po 10 minutovém klidu.

Kontinuální záznam tepové frekvence byl prováděn pomocí snímače a telemetricky předán k počítačovému zpracování pomocí přístroje VariaCardio TF4 (Sima Media, Olomouc) se

zhodnocením variability tepové frekvence pomocí spektrální analýzy s využitím rychlé Fourierovy transformace. Případné artefakty byly odstraněny automaticky i manuální filtrací.

Před začátkem vyšetření po 10 minutovém klidu byl změřen krevní tlak vleže neinvazivně pomocí tonometru Dash 4000 (Marquette Hellige, Freiburg, Německo). Stejným způsobem byl změřen krevní tlak hned po postavení na začátku druhého intervalu. Manžeta přístroje byla umístěna na nedominantní paži. Typ manžety jsme určili podle obvodu paže pacientek (s užitím dětské manžety – šířka 8 cm při obvodu paže 16-21 cm nebo malé dospělé manžety o šířce 10 cm při obvodu paže 22-26 cm).

Vyšetření bylo provedeno u pacientek i kontrol mezi 7:00- 8:00 hod ráno. Pacientky byly poučeny o nutnosti být před vyšetřením nalačno, nepít, nekouřit a neužívat žádné léky.

Z parametrů SA-VSF byly hodnoceny: celkový spektrální výkon, spektrální výkon v oblasti nízkofrekvenční (LF) a vysokofrekvenční (HF) části spektra a jejich vzájemný poměr. Vzhledem k nejasnému původu spektrálního výkonu v oblasti VLF jsme aktivitu v této oblasti nevyšetřovali.

Spektrální výkon (POWER) v jednotlivých frekvenčních pásmech tj. LF (0,05 – 0,15) Hz a HF (0,15 – 0,4) Hz byl vypočten jako:

$$\text{POWER LF} = \int_{0,05}^{0,15} \text{PSD } df$$

$$\text{POWER HF} = \int_{0,15}^{0,5} \text{PSD } df$$

Spektrální výkony změřené během prvního intervalu vleže byly označeny jako LF1 a HF1, výkony v druhé periodě po postavení byly označeny jako LF2 a HF2 a konečně v poslední třetí periodě při opětovném lehu jako LF3 a HF3.

Celkový výkon v oblasti HF v průběhu vyšetření byl vypočten jako součet HF1+HF2+HF3

Celkový výkon v oblasti LF v průběhu vyšetření byl vypočten jako součet LF1+LF2+LF3

Celkový spektrální výkon (total spectral power = TOT.POWER) byl vypočten jako suma jednotlivých spektrálních výkonů v obou oblastech daných frekvenčních pásmech:

$$\text{TOT.POWER} = \text{POWER LF (1+2+3)} + \text{POWER HF (1+2+3)} \text{ (ms}^{-2}\text{)}$$

Dále byl vypočítán součet poměrů mezi LF a HF v jednotlivých intervalech

LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3.

5.10 24 hodinové monitorování krevního tlaku

24 hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku (ABPM = ambulatory blood pressure monitoring) bylo provedeno na podkladě oscilometrické metody kalibrovaným přístrojem Cardiette BP One (CardiLine, Milan, Itálie) se současným 24 hodinovým záznamem tepové frekvence. Přístroj byl nastaven na provedení měření každých 30 minut v průběhu 24 hodin.

Manžeta přístroje byla umístěna na nedominantní paži. Typ manžety jsme určili podle obvodu paže pacientek (s užitím dětské manžety – šířka 8 cm při obvodu paže 16-21 cm nebo malé dospělé manžety o šířce 10 cm při obvodu paže 22-26 cm).

Zhodnoceny byly následující parametry: systolický, průměrný a diastolický denní, noční a 24 hodinový krevní tlak a tepová frekvence. Denní a noční doba byla stanovena podle aktuálního času spánku určeného záznamem pacientek. Pacientky zaznamenaly večerní čas usnutí a ranní čas probuzení.

Percentuální pokles nočního krevního tlaku byl vypočten na podkladě poklesu průměrného nočního krevního tlaku oproti dennímu průměrnému krevnímu tlaku děleno průměrným denním krevním tlakem.

Tabulka 3 – Normální hodnoty ABPM (O'Brien E. et al., 2005).

	Optimální TK	Normální TK	Abnormální TK
Denní	< 130/80	< 130/85	> 140/90
Noční	< 115/65	< 120/70	> 125/75

TK..... krevní tlak (mmHg)

5.11 Realimentace

Realimentace byla u pacientek podávána ve formě enterální výživy. Enterální výživa byla aplikována ve formě sippingu s použitím hyperkalorického polymerního dietetika s obsahem vlákniny nebo při nespolupráci pacientky podávána nasogastrickou sondou.

Při intoleranci enterální výživy byla podávána parenterální výživa cestou periferního centrálního katétru (PICC = peripherally inserted central catheter).

Cílem realimentace bylo zvýšení BMI o 10-15% v průběhu tří týdnů.

Doporučené množství energie bylo stanoveno na podkladě nepřímé kalorimetrie, s cílovým energetickým obsahem 150-200% REE (klidový energetický výdej).

Realimentace byla postupná k prevenci refeeding syndromu: první den jsme podávali pouze třetinu vypočtené energie, druhý den polovinu a celkového energetické množství jsme dosáhli postupně v průběhu 3-5 dnů.

6 Statistické zhodnocení

Získané výsledky jsme statisticky zhodnotili. Pro lineární parametry jsme vypočetli průměr a jeho směrodatnou odchylku. Logické parametry byly vyjádřeny svými četnostmi. Distribuce dat byla posouzena pomocí Kolmogorow-Smirnovova testu.

V případě normální distribuce byly lineární parametry u pacientů s mentální anorexií ve srovnání s kontrolními jedinci porovnány pomocí nepárového t-testu, naopak v případě, kdy normální distribuce nebyla přítomna, byl pro srovnání dvou posuzovaných souborů použit Mann Whitney test. V případě změny sledovaného parametru v průběhu realimentace u pacientů s mentální anorexií (v případě EKG a postischemické dilatace brachiální tepny) byl použit párový t-test. Pro posouzení srovnání logických parametrů byl použit chí-kvadrát test. Korelace mezi jednotlivými posuzovanými parametry byly v případě normální distribuce hodnoceny Pearsonovou lineární korelací, v případě, že normální distribuce nebyla přítomna byl využit Spearmanův test. Korelace mezi změnami krevního tlaku a parametry variability srdeční frekvence v závislosti na poloze těla byly posouzeny pomocí testu ANOVA. Za statisticky signifikantní byly považovány rozdíly při $p < 0.05$.

Ke statistickému zhodnocení byl použit počítačový software Stat Graphic Centurion, verze XV od Stat Point Inc (Herndon, Virginia, USA).

7 Výsledky

7.1 Základní charakteristika souboru

V období od ledna 2003 do července 2010 jsme vyšetřili 51 pacientek s mentální anorexií a těžkou malnutricí. 30 z nich (52%) splnilo vstupní a vylučovací kritéria a byly zařazeny do studie.

Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 4. Mimo odlišnou hmotnost a BMI (body mass index) nebyly zjištěny jiné statisticky významné rozdíly mezi oběma soubory.

Tabulka 4 – Základní charakteristika souboru.

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
Průměrný věk (roky)	25 ± 4	25 ± 5	N.S.
Hmotnost (kg)	38,2 ± 4,9	58,2 ± 6,4	< 0.001
BMI (kgm⁻²)	13,7 ± 1,2	20,2 ± 1,8	< 0.001

Pacientky s MA byly ve věku 19,0 až 29,5let, s průměrným věkem 25 ± 4 let.

Při přijetí bylo BMI těchto pacientek 13,7 ± 1,2 a průměrná hmotnost 38,2 ± 4,9 kg. Oproti kontrolám byly tyto hodnoty dle očekávání signifikantně nižší s p < 0.001.

Průměrná doba trvání onemocnění (po stanovení diagnózy psychiatrem) byla 8 ± 2 měsíce (v rozmezí 3-18 měsíců).

Všechny pacientky s MA byly klasifikovány jako restriktivní typ.

Průměrný věk kontrolní skupiny byl 25 ± 5 let. Průměrná hmotnost kontrolní skupiny byla 58,2 ± 6,4 kg a BMI 20,2 ± 1,8. Mezi skupinou pacientek s MA a kontrolní skupinou nebyl signifikantní rozdíl ve výšce a věku.

Všechny pacientky i kontrolní skupina byly ženského pohlaví.

7.2 Základní laboratorní parametry

Mezi oběma skupinami nebyly nalezeny žádné odchylky ve stanovených laboratorních parametrech, viz tabulka 5.

Tabulka 5 - Základní laboratorní parametry

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
Natrium (mmol/l)	140,2±2,9	139,3±3,8	N.S.
Kalium (mmol/l)	4,1±0,6	4,2±0,5	N.S.
Magnesium (mmol/l)	0,77±0,22	0,79±0,29	N.S.
Kalcium ion.(mmol/l)	1,31±0,11	1,35±0,08	N.S.
Fosfát (mmol/l)	0,82±0,15	0,90±0,22	N.S.
Měď (μmol/l)	13,8±3,0	14,5±2,6	N.S.
Zinek (μmol/l)	9,2±1,2	11,1±2,3	N.S.
Urea (mmol/l)	3,92±1,94	5,1±2,73	N.S.
Kreatinin (μmol/l)	70,2±14,8	74,2±10,3	N.S.
CRP (mg/l)	0,51±0,03	0,55±0,08	N.S.
Glykémie (mmol/l)	4,76±0,39	5,1±0,64	N.S.
C peptid (pmol/l)	624,3±395,1	723,1±323,5	N.S.
HbA₁C (%)	3,98±0,17	4,2±0,25	N.S.
Hematokrit	36,1±5,2	35,2±4,8	N.S.

CRP.... C reaktivní protein

Kalcium ion..... ionizovaná frakce vápníku

HbA₁C.... glykovaný hemoglobin

U pacientek s mentální anorexií jsme našli i zcela normální hodnoty natrémie, kalémie, kalcémie a magnésémie, stejně tak i srovnatelné hodnoty sérové koncentrace mědi a zinku.

V obou skupinách nebyly nalezeny žádné statisticky významné změny v proteinových nutričních parametrech, viz tabulka 6.

Tabulka 6 - Základní laboratorní parametry – proteinový metabolismus

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
CB (g/l)	63,4±6,8	61,0±7,2	N.S.
Albumin (g/l)	41,4±3,9	39,7±4,6	N.S.
Transferin (g/l)	2,38±0,48	2,34±0,52	N.S.
Prealbumin (g/l)	0,28±0,06	0,26±0,09	N.S.
IGF-I (µg/l)	230,0±129,5	255,1±64,2	0.03
IGFBP-3 (mg/l)	4,0±1,3	5,3±1,8	0.01

CB... celková bílkovina

IGFBP- 3... insulin-like growth factor binding protein 3

IGF -1..insulin-like growth factor 1

Základní endokrinnologické parametry souboru

U pacientek s MA jsme oproti kontrolní skupině našli významně nižší hladiny estradiolu (70,6±52,7 vs. 752±339 pmol/l, p<0.001), LH (0,99±1,55 vs. 4,8±2,5IU/l, p<0.001), FSH (1,7±1,1 vs. 4,6±2,3, p<0.001) a leptinu (2,7±4,7 vs. 9,2±2,7, p<0.001) a hraničně významné snížení hladiny fT3 (3,4±0,9 vs. 4,2±0,6 pmol/l). V ostatních endokrinnologických parametrech nebyl rozdíl mezi kontrolní skupinou a pacientkami s MA.

Tabulka 7 - Základní endokrinnologické parametry souboru.

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
TSH (mIU/l)	2,6±1,1	2,9±0,87	N.S.

fT3 (pmol/l)	3,4±0,9	4,2±0,6	0.01
fT4 (pmol/l)	13,9±2,1	15,5±3,4	N.S.
Kortizol (nmol/l)	605±131	587±147	N.S.
Estradiol (pmol/l)	70,6±52,7	752±339	<0.001
Testosteron (nmol/l)	1,2±0,5	1,3±0,4	N.S.
LH (IU/l)	0,99±1,55	4,8±2,5	<0.001
FSH (IU/l)	1,7±1,1	4,6±2,3	<0.001
Leptin (ng/ml)	2,7±4,7	9,2±2,7	<0.001

TSH....thyroideu stimulující hormon = thyreotropin

fT3.....volný trijodthyronin

fT4....volný tyroxin

LH... lutropin

FSH...folitropin

7.2.1 Diskuze

V námi sledovaném souboru byly zařazeny jen pacientky s restriktivním typem onemocnění. Při purgativním typu mentální anorexie dochází častěji k poruchám vnitřního prostředí (hypokalémie, hypofosfatémie, hypomagnezémie, metabolická alkalosa,...).

Vzhledem ke známému vlivu iontových abnormalit na rozvoj kardiálních změn jsme tyto pacientky do sledovaného souboru nezahrnuly.

Naše výsledky potvrzují, že běžně stanovované biochemické parametry jsou u těchto pacientek v normě. I při těžkém stupni malnutrice nacházíme zcela normální hodnoty proteinového metabolismu. Ve shodě s literárními údaji jsme našli nižší hladiny IGF BP 3 a hladiny IGF I u malnutričních pacientek s mentální anorexií oproti kontrolní skupině. Z endokrinních parametrů jsme našli nižší hladiny estradiolu, LH, FSH a hladiny fT3 odpovídajících hypogonadotropnímu hypogonadismu s infertilitou a syndromu nízkého T3 (Krassas GE., 2003). Významné snížení hladiny leptinu odpovídá velmi nízkému BMI našich pacientek s mentální anorexií.

7.3 Stanovené sérových aminokyselin

7.3.1 Základní charakteristika

V letech 2003 – 2006 bylo vyšetřeno 11 pacientek se stanovenou diagnózou mentální anorexie, které byly přijaté k realimentaci na Metabolickou jednotku FN Motol.

Pacientky s MA byly ve věku 19,0 až 23,5let, s průměrným věkem $21,81 \pm 2,08$ let.

Při přijetí bylo BMI těchto pacientek $14,1 \pm 1,7$ a průměrná hmotnost $40,4 \pm 4,9$ kg.

Mimo odlišný BMI nebyly zjištěny jiné rozdíly mezi oběma soubory.

Tabulka 8 – Základní charakteristika souboru

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
Průměrný věk (roky)	$21,81 \pm 2,08$	$23,25 \pm 1,67$	N.S.
Hmotnost (kg)	$40,4 \pm 4,9$	$56,2 \pm 6,8$	< 0.001
BMI (kg m⁻²)	$14,1 \pm 1,7$	$20,2 \pm 1,1$	< 0.001

Průměrný věk kontrolní skupiny byl $23,25 \pm 1,67$ let, s průměrnou hmotností $56,2 \pm 6,8$ kg a BMI $20,2 \pm 1,1$. Mezi skupinou pacientek s MA a kontrolní skupinou nebyl signifikantní rozdíl ve výšce a věku.

Všechny pacientky i kontrolní skupina byly ženského pohlaví.

7.3.2 Aminoacidogram

Mezi pacientkami s MA a kontrolní skupinou nebyly nalezeny žádné změny v ostatních parametrech proteinového metabolismu.

Plasmatické koncentrace sérových aminokyselin u 11 pacientek s mentální anorexií oproti kontrolní skupině jsou vyjádřeny v tabulce 9. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi koncentrací celkových aminokyselin, esenciálních, neesenciálních ani větvených aminokyselin mezi oběma skupinami. U pacientek s mentální anorexií jsme našli signifikantně vyšší koncentraci glycinu ($p = 0.01$) a ornithinu ($p = 0.03$) a nižší koncentraci

leucinu ($p = 0.004$), lysinu ($p = 0.02$) a tyrosinu ($p = 0.02$) oproti kontrolní skupině. Koncentrace tyrosinu a leucinu byly u pacientek s mentální anorexií nižší než referenční hodnoty.

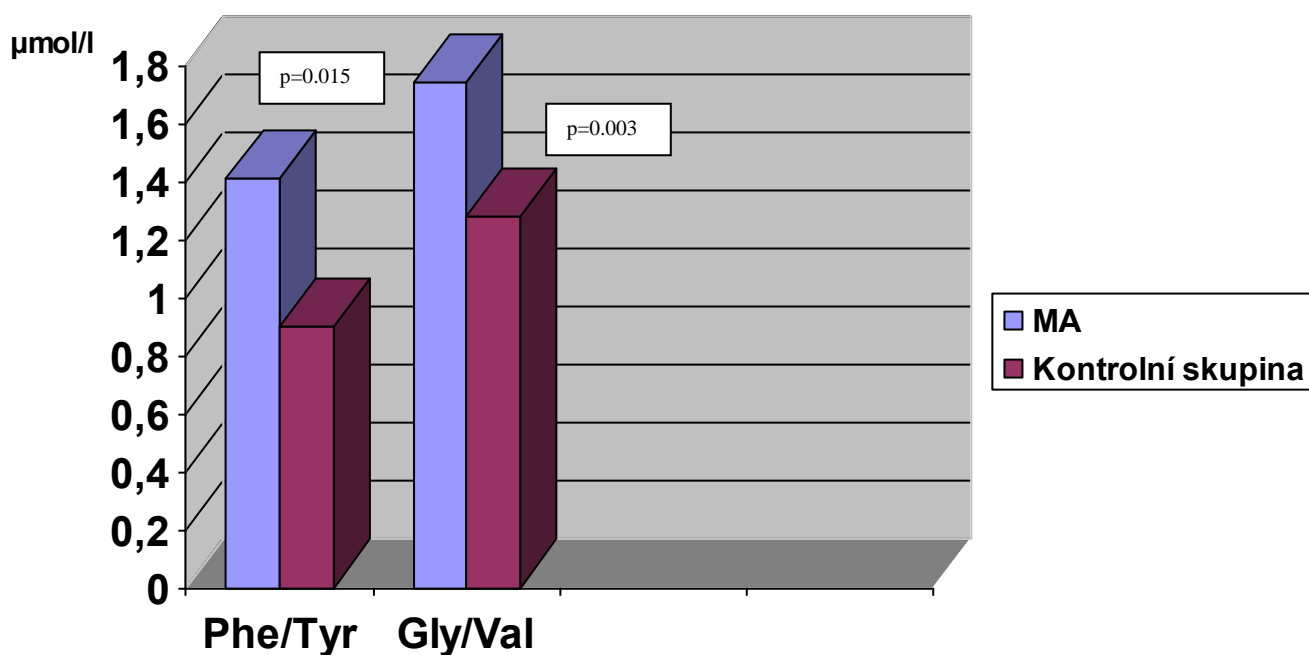
Tabulka 9 – Sérové koncentrace aminokyselin

Aminokyseliny ($\mu\text{mol/l}$)	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
Celkové aminokyseliny	1660,79 \pm 174,22	1689,81 \pm 138,38	NS
Esenciální aminokyseliny	471,08 \pm 77,64	519,57 \pm 46,72	NS
Neesenciální aminokyseliny	1189,71 \pm 96,82	1170,24 \pm 90,52	NS
Větvené aminokyseliny	254,49 \pm 49,01	282,94 \pm 25,61	NS
% Fenylalaninu	2,38 \pm 0,56	2,67 \pm 0,50	NS
Taurin	61,00 \pm 21,20	77,00 \pm 17,94	NS
Asparagin	31,18 \pm 11,76	34,83 \pm 6,71	NS
Kyselina asparagová	7,27 \pm 4,57	4,67 \pm 2,55	NS
Threonin	77,27 \pm 16,31	76,00 \pm 15,15	NS
Serin	92,91 \pm 20,18	90,42 \pm 12,72	NS
Kyselina glutamová	38,81 \pm 29,67	39,86 \pm 12,40	NS
Glutamin	287,27 \pm 45,89	263,17 \pm 24,80	NS
Glycin	230,00 \pm 48,30	181,67 \pm 27,08	0.01
Alanin	345,00 \pm 51,95	350,25 \pm 45,27	NS
Valin	137,91 \pm 27,66	142,58 \pm 12,10	NS
Isoleucin	46,72 \pm 13,36	52,00 \pm 6,50	NS
Leucin	70,00 \pm 15,06	88,00 \pm 10,18	0.004
Tyrosin	33,64 \pm 15,58	48,83 \pm 11,22	0.02
Fenylalanin	39,81 \pm 10,80	42,25 \pm 3,39	NS
Ornithin	36,46 \pm 7,94	28,67 \pm 7,51	0.03
Lysin	92,18 \pm 16,78	106,50 \pm 17,04	0.02
Methionin	12,50 \pm 5,49	15,78 \pm 4,17	NS
Fenylalanin/tyrosin	1,41 \pm 0,57	0,90 \pm 0,17	0.015
Glycin/valin	1,74 \pm 0,34	1,28 \pm 0,22	0.003
Esenciální/neesenciální aminokyseliny	0,39 \pm 0,07	0,45 \pm 0,04	NS

Kalkulovaný poměr fenylalanin/ tyrosin a glycin/ valin byl u pacientek s MA signifikantně vyšší oproti kontrolní skupině ($p = 0.015$ a 0.003) viz graf č. 1.

U ostatních koncentrací sérových aminokyselin a kalkulovaných poměrů nebyl zaznamenán rozdíl mezi oběma skupinami.

Graf 1 – Poměr fenylalanin/ tyrosin a glycin/ valin u pacientek s MA oproti kontrolní skupině.



7.3.3 Diskuze

V některých studiích byla popsána lehká hyperaminoacidémie u pacientek s mentální anorexií (Moyano D. et al., 1998; Halmi KA. et al. , 1987). Dále byly u pacientek s MA zaznamenány signifikantně vyšší plasmatické koncentrace taurinu, asparaginu, glutaminu, glycinu, methioninu, fenylalaninu, ornitinu a histidinu a signifikantně nižší hladiny

plasmatického cysteinu než u kontrolní skupiny (Moyano D. et al., 1998; Halmi KA. et al., 1987). V naší práci jsme nepotvrdili tato data. Přesto výpočet poměru Phe/Tyr a Gly/Val byl stejně jako ve výše uvedených studiích vyšší u pacientek s MA než ve skupině kontrol. Při porovnání našeho souboru pacientek s předchozími studii, měly naše pacientky významně nižší body mass index a přijetí předcházelo signifikantní pokles tělesné hmotnosti. Proto naše výsledky pravděpodobně zachycují změny plasmatických aminokyselin v nejtěžším stupni prosté malnutrice.

Zvýšený poměr Gly/Val dokládá, že u pacientek s MA je přítomna nejen restrikce celkového energetického příjmu, ale i významný proteinový deficit. Glycin je prekursor tvorby celé řady esenciálních biologických substrátů jako jsou puriny, porfyriny, kreatinin, glutation a další (Jackson AA., 1991). Jelikož glycin je nedostupný pro reutilizaci po inkorporaci do většiny z těchto sloučenin, ve stresové situaci může potřeba této aminokyseliny přesáhnout schopnost její syntézy. Tato situace může nastat v období nízkého příjmu bílkovin, kdy dostupnost dusíku pro syntézu neesenciálních aminokyselin bývá výrazně redukována (Young VR. et al., 1984; Jahoor F. et al., 2006). Přesto byla u našich pacientek s MA hladina sérového glycinu zvýšena. Tento nálezn lze vysvětlit zvýšeným vstřebáváním glycinu a jeho zvýšenou de novo syntézou popsanou v průběhu chronické potravinové restrikce (Mikhail MM. et al., 1975; Jahoor F. et al., 2006).

Větvené aminokyseliny valin, isoleucin a leucin představují 40% potřeby esenciálních aminokyselin, jelikož jsou prekursori syntézy bílkovin a mastných kyselin a hrají roli i jako regulátory proteinového metabolismu a uvolňování insulinu (Adibi SA., 1976; Buse MG, Reid SS., 1975). Koncentrace všech tří větvených aminokyselin spolu velmi úzce souvisí, jelikož pochází z příjmu bílkovin potravou nebo ze svalového katabolismu a jsou transaminovány pomocí stejného enzymu. Aktivita tohoto enzymu se zvyšuje při hladovění a snižuje se při nedostatku bílkovin v potravě, což vede k odpovídajícímu zvýšení nebo snížení jejich sérové koncentrace (Adibi SA., 1976). V práci Kuparda et al. bylo splanchnické vstřebávání leucinu nalačno i postprandiálně u malnutričních pacientů signifikantně nižší nalačno i po jídle než u kontrolní skupiny s normálním stavem výživy (Kurpad AV. et al., 2003). Nízké hladiny leucinu u pacientek s MA, které jsou výrazně fyzicky aktivní, by mohly být v důsledku vyšší spotřeby leucinu při fyzické zátěži v kombinaci s potravinovou restrikcí (Civitelli R. et al., 1992). Je prokázáno, že

splanchnická resorpce lysinu pozitivně koreluje s BMI, což může částečně vysvětlit jeho nižší resorpci u pacientek s nízkým BMI a chronickou malnutricí (Boirie Y. et al., 1997).

Ačkoli endogenně syntetizované aminokyseliny jako je glycin a tyrosin jsou obvykle považovány za neesenciální v potravě, přesto jsou esenciálními pro metabolickou homeostázu, jelikož hrají klíčovou roli jako prekursory při tvorbě mnohých peptidů a metabolitů, které jsou esenciální pro přežití (Adibi SA., 1976). Aromatická aminokyselina tyrosin je endogenně syntetizována z esenciální aminokyseliny fenylalaninu. Tyrosin se jeví jako důležitá součást proteinů akutní fáze, které jsou syntetizovány v játrech. Tyto proteiny se účastní v obraných reakcích organismu a jejich syntéza se několikanásobně zvyšuje ve stresové situaci (Jahoor F. et al., 2006).

Mimo účast v syntéze bílkovin se tyrosin podílí nejméně ve třech dalších důležitých biochemických pochodech, konkrétně při syntéze melaninu, nadledvinových katecholaminů a hormonů štítné žlázy (Snyderman SE. et al., 1970). Nízké hladiny tyrosinu jako semiesenciální aminokyseliny mohou vznikat v důsledku snížené oxidace tyrosinu z fenylalaninu (Sobotka L. et al., 2004).

U dalších sledovaných a hospitalizovaných pacientek po roce 2006 nebylo měření prováděno z důvodu technické nedostupnosti metody (ukončení provádění analýzy ve FN Motol).

7.3.4 Závěr

V naší práci jsme prokázali, že poměr Gly/Val a Phe/Tyr je u pacientek s mentální anorexií signifikantně vyšší při porovnání s mladými zdravými ženami srovnatelného věku. Tento nálezn velmi dobře určuje pacientky s mentální anorexií a současnou těžkou formou malnutrice, kdy laboratorně nachází normální ostatní ukazatele nutričního stavu proteinové povahy. Tento nálezn je ve shodě s ostatními publikovanými pracemi a může sloužit jako prospěšný a senzitivní indikátor proteinového metabolismu u pacientek s mentální anorexií v klinické praxi.

7.4 EKG

7.4.1 Výsledky

Výsledky porovnání nálezů ze záznamů 12ti svodového EKG jsou v tabulce 10.

U pacientek s mentální anorexií nalézáme signifikantně nižší hodnotu tepové frekvence (60 ± 5

vs. 72 ± 6 tepů za minutu, $p = 0.001$) oproti kontrolní skupině.

Při hodnocení jednotlivých intervalů, jsme našli prodloužení intervalu QT u pacientek s mentální anorexií (404 ± 36 vs. 361 ± 40 ms, $p = 0.001$) a prodloužení disperze QT intervalu (50 ± 14 vs. 37 ± 11 ms, $p = 0.001$) oproti kontrolní skupině.

Tabulka 10 – Hodnocení EKG parametrů u pacientek s mentální anorexií a u kontrolní skupiny

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
TF (tepů/min)	60 ± 5	72 ± 6	0.001
PQ (ms)	143 ± 29	154 ± 45	NS
QRS (ms)	85.7 ± 11.6	88.6 ± 12.5	NS
QT (ms)	404 ± 36	361 ± 40	0.001
QTc (ms)	407 ± 35	400 ± 32	NS
Disperze QT (ms)	50 ± 14	37 ± 11	0.001

Tabulka 11 zachycuje hodnoty EKG parametrů u pacientek s mentální anorexií po realimentaci. U pacientek s MA po realimentaci došlo ke zvýšení TF (61 ± 5 vs. 66 ± 7 , $p = 0.001$), ke zkrácení QT intervalu (404 ± 36 vs. 378 ± 32 ms, $p = 0.001$) a ke snížení disperze

QT intervalu (50 ± 14 vs. 43 ± 10 , $p = 0.001$). U ostatních sledovaných parametrů nedošlo k signifikantně významným změnám po realimentaci.

Tabulka 11 - Změny EKG parametrů u pacientek s MA před a po realimentaci

	Před realimentací	Po realimentaci	p
TF (tepů/min)	61±5	66±7	0.001
PQ (ms)	143±29	148±32	NS
QRS (ms)	85.7±11.6	87.4±10.7	NS
QT (ms)	404±36	378±32	0.001
QTc (ms)	407±35	402±28	NS
disperze QT (ms)	50±14	43±10	0.001

7.4.2 Diskuze

Naše výsledky odpovídají literárním údajům a ukazují především tendenci k bradykardii u nemocných s mentální anorexií. Prodloužený QT interval a zejména disperze QT intervalu svědčí pro zvýšené riziko arytmiických komplikací u pacientek s mentální anorexií. V našem souboru jsem měli především pacientky s restriktivním typem onemocnění a tak změny přítomné na EKG pravděpodobně souvisí se samotnou malnutricí a nikoliv se změnami v sérové koncentraci iontů (především kalia), které byly srovnatelné s kontrolní skupinou. Význam realimentace na uvedené změny vyplývá ze srovnání mezi EKG při přijetí a po realimentaci, kdy většina změn ustupuje a měřené parametry se přibližují normálním hodnotám.

7.4.3 Závěr

U nemocných s mentální anorexií po významné ztrátě hmotnosti jsou přítomné závažné změny na klidovém EKG, které (především zvětšená disperze úseku QT) mohou zvýšit riziko závažných poruch srdečního rytmu.

7.5 Echokardiografie

7.5.1 Výsledky

Základní echokardiografické parametry u pacientek s mentální anorexií a u kontrolní skupiny ukazuje tabulka 12. U pacientek s MA je signifikantně tenčí interventrikulární septum ($8,6 \pm 1,2$ vs. $10,0 \pm 0,6$, $p = 0,001$) a zadní stěna levé komory ($8,4 \pm 1,1$ vs. $10,0 \pm 0,6$, $p = 0,001$) oproti kontrolní skupině. Mezi ostatními parametry nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly.

Tabulka 12 – Základní echokardiografické parametry u pacientek s mentální anorexií a u kontrolní skupiny

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
LKd (mm)	41,2±2,5	41,8±1,8	0,46
LKs (mm)	26,6±1,5	25,8±0,9	0,08
ZS LK (mm)	8,4±1,1	10,0±0,6	0,001
IVS (mm)	8,6±1,2	10,0±0,4	0,001
LK-EDV (ml)	75,8±11,2	77,9±7,7	0,54
LK-ESV (ml)	26,2±3,7	24,2±2,2	0,07
LS (mm)	26,6±2,1	27,4±2,8	0,34
PK (mm)	20,0±3,8	21,4±1,5	0,16

LKd = velikost levé komory v diastole
 LKS= velikost levé komory v systole
 ZS LK= zadní stěna levé komory
 IVS=intraventrikulární septum
 LK-EDV = diastolický objem levé komory
 LK-ESV = systolický objem levé komory
 LS= velikost levé síně
 PK= velikost pravé komory

Echokardiografické parametry systolické a diastolické funkce levé komory u pacientek s mentální anorexií a kontrolní skupiny ukazuje tabulka 13.

Při porovnání parametrů diastolické funkce levé komory je významně snižené A a poměr E/A u pacientek s mentální anorexií oproti kontrolní skupině (A 54,0±2,3 vs. 58,1±3,5, p= 0.001 a E/A 1,25±0,08 vs. 1,32±0,07, p = 0.016).

Významně nižší je u pacientek s MA i systolická funkce levé komory (FS LK 35,1±5,2% vs. 38,5±3,6%, p = 0.027 a EF LK 64,4±6,6% vs. 68,9±5,3% , p = 0.025).

Tabulka 13 – Echokardiografické parametry systolické a diastolické funkce levé komory u pacientek s mentální anorexií a kontrolní skupiny

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
E (mm/s)	77,8±4,5	76,2±2,9	0,22
A (mm/s)	54,0±2,3	58,1±3,5	0,001
E/A	1,25±0,08	1,32±0,07	0,016
DT (ms)	236±14	238±14	0,61
FS LK (%)	35,1±5,2	38,5±3,6	0,027
EF LK (%)	64,4±6,6	68,9±5,3	0,025

E=vrcholová rychlost plnění levé komory v časně diastole
 A= vrcholová rychlost plnění levé komory při síňovém stahu
 E/A = poměr -bez jednotek
 DT= decelerační čas časně diastolického plnění levé komory
 FS LK = frakční zkrácení levé komory
 EF LK = ejekční frakce levé komory

Pomocí echokardiografie jsme porovnali i hmotnosti levé komory (LVM a LVMI) u pacientek s mentální anorexií a kontrolní skupinou jak ukazuje tabulka 14.
 U pacientek s mentální anorexií jsme našli významně nižší hmotnost levé komory (124±17 vs 162±17 g, p = 0.001) oproti kontrolní skupině, při přepočtu na povrch těla a zhodnocení indexu hmotnosti levé komory tento rozdíl nedosahuje statistické významnosti.

Tabulka 14– Porovnání hmotnosti levé komory (LVM a LVMI) u pacientek s mentální anorexií a kontrolní skupinou

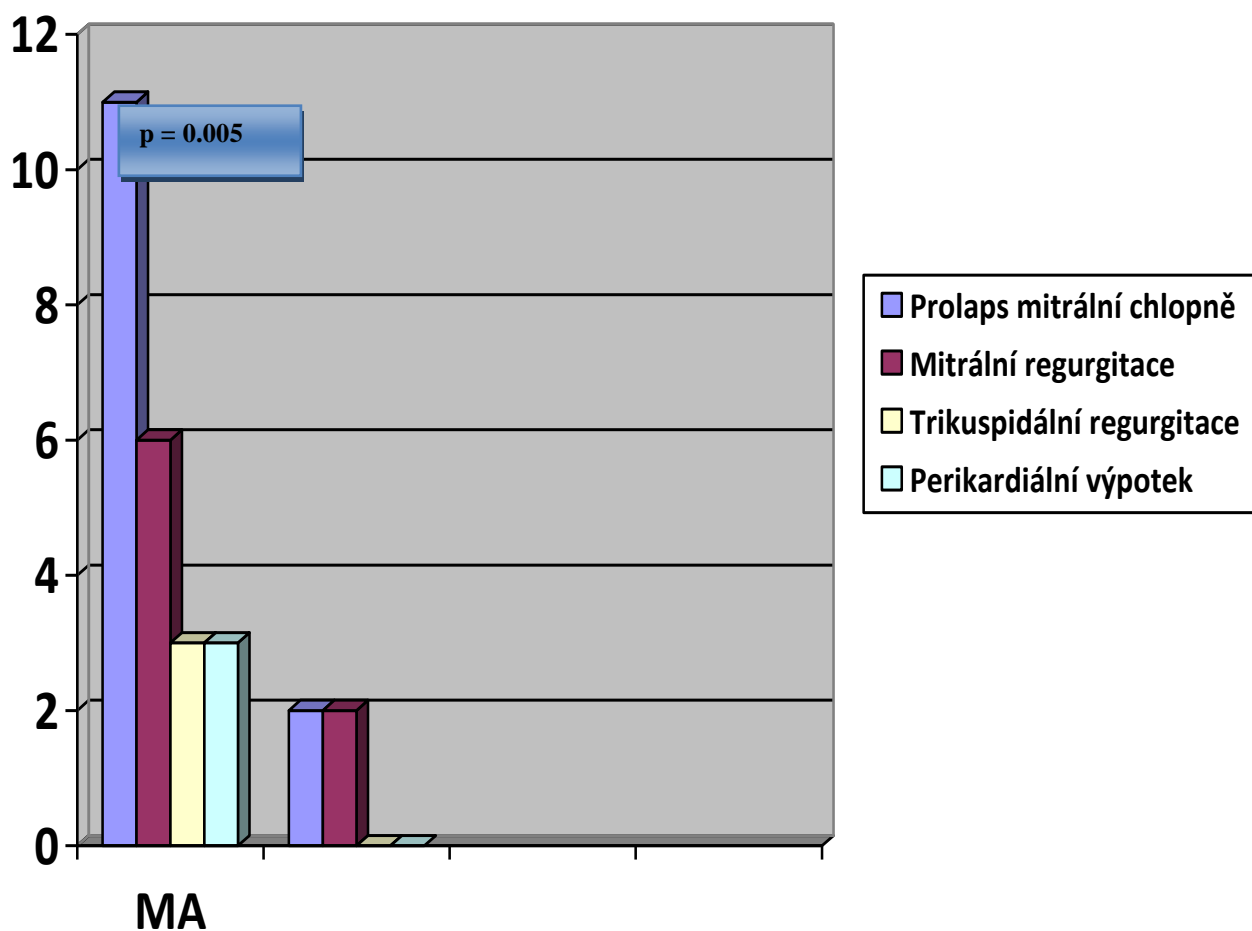
	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
LVM (g)	124±17	162±17	0,001
LVMI (gm⁻²)	96±7	97±6	0,68

LVM = hmotnost levé komory

LVMI = index hmotnosti levé komory

V tabulce 15 a grafu 2 jsou porovnány abnormality při hodnocení funkce chlopní zjištěné v obou skupinách. Z výsledků vyplývá vyšší frekvence výskytu prolapsu mitrální chlopně (11 vs. 2 nálezy, $p = 0.005$), mitrální regurgitace (6 vs. 2 nálezy), trikuspidální regurgitace (2 vs. 0 nálezu) a perikardiálního výpotku (3 vs. 0 nálezu) u pacientek s mentální anorexií oproti kontrolní skupině. Statisticky významný byl pouze rozdíl u výskytu prolapsu mitrální chlopně.

Graf 2 - Frekvence výskytu jednotlivých abnormalit při hodnocení funkce chlopní u pacientek s mentální anorexií a v kontrolní skupině.



Tabulka 15 - Abnormality při hodnocení funkce chlopní u pacientek s mentální anorexií a v kontrolní skupině

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	p
Mitrální prolaps (počet/%)	11 (37%)	2 (7%)	0,005
Regurgitace na mitrální chlopni (počet/%)	6 (20%)	2 (7%)	0,12
Regurgitace na trikuspidální chlopni (počet/%)	3 (10%)	0 (0%)	0,07
Perikardiální výpotek	3 (10%)	0 (0%)	0,07

7.5.2 Diskuze

Podle našich výsledků u pacientek s mentální anorexií, které jsou ve stadiu těžké malnutrice, dochází k významnému snížení tloušťky intraventrikulárního septa a zadní stěny levé komory, což vede k snížení vypočítané hmotnosti levé srdeční komory ve srovnání s kontrolní skupinou, ale nikoliv hodnoty srdečního indexu. Ze změřených parametrů bylo významně zpomalené diastolické plnění levé srdeční komory v průběhu síňové kontrakce. Tato skutečnost se odrazila i ve významném snížení poměru E/A u anorektiček. Uvedené změny však nemusí svědčit pro poruchu diastolické funkce levé srdeční komory. Mohou souviset s významnou bradykardií u nemocných s mentální anorexií ve srovnání s kontrolními jedinci. V naší práci nebylo provedeno vyšetření pomocí tkáňového Doppleru. Studie, ve které byl tkáňový Doppler posouzen (Galletta F. et al., 2005) nezjistila významné rozdíly v parametrech hodnotících relaxaci levé srdeční komory – Em, Am a Em/Am. V této práci byl zjištěn významně zvýšený poměr E/Em ve skupině nemocných s mentální anorexií ve srovnání s kontrolními jedinci, což svědčí pro vyšší enddiastolický krevní tlak v levé komoře u anorektiček. Tato změna se ale také dá ale vysvětlit jako následek bradykardie u anorektiček a nikoliv jako známka diastolické dysfunkce. Endsystolický i endsystolický objem levé komory objem v naší práci byl snížený u pacientek s mentální anorexií, ale na rozdíl od některých předchozích studií

rozdíl ve srovnání s kontrolními jedinci nedosáhl statistické významnosti. Ejekční frakce levé srdeční komory vypočítaná dle Teicholzovy formule i frakční zkrácení levé komory byly sniženy u mentálních anorektiček ve srovnání s kontrolními jedinci, ale všechny vypočítané hodnoty byly stále ještě v mezích fyziologických hodnot. Na podkladě těchto výsledků tedy nelze spolehlivě posoudit, zda anorexie ovlivňuje systolickou funkci levé srdeční komory. Naproti tomu práce (Galetta F. et al., 2005), ve které byla využita technika tkáňového Dopplera ukázala, že u anorektiček je významně snížený systolický pohyb myokardu levé srdeční komory (Sm) ve srovnání s kontrolními jedinci, což lze interpretovat jako projev zhoršené systolické funkce. Navíc snížení Sm u anorektiček s této práci korelovalo se snížením indexu levé srdeční komory.

V naší práci jsme našli signifikantně častější nález prolapsu mitrální chlopně, bez hemodynamické významnosti. Prolaps mitrální chlopně však představuje možný arytmogenní substrát s rizikem rozvoje arytmií (Johnson GL. et al., 1986). Jednou se známých komplikací prolapsu mitrální chlopně je náhlá smrt. Dle některých autorů může být příčinou rozvoje prolapsu mitrální chlopně zvýšení tonu vagu (Oka Y. et al., 1987), které byly u našich pacientek s MA prokázány pomocí zhodnocení variability tepové frekvence.

U 3 pacientek byl nalezen i asymptomatický perikardiální výpotek. Klinický význam tohoto nálezu je nejasný. Příčinou je pravděpodobně významný váhový úbytek, u 80-90% pacientek dochází k normalizaci po realimentaci. U žádné pacientky nebyl perikardiální výpotek klinicky významný a nevyžadoval invazivní terapii.

7.5.3 Závěr

Echokardiografické vyšetření prokazuje zejména sníženou hmotnost levé srdeční komory. Otázka poruchy systolické nebo diastolické funkce u nemocných s mentální anorexií není jednoznačně vyřešena. Zvýšená detekce mitrálního prolapsu u pacientek s mentální anorexií odpovídá literárním údajům a může být spojena s větším rizikem vzniku závažných arytmií

7.6 Vyšetření endoteliální funkce metodou postischemické dilatace (FMD)

7.6.1 Výsledky

Klidový průměr pravé brachiální tepny byl 0.33 ± 0.06 cm u pacientek s MA a 0.35 ± 0.05 cm u kontrolní skupiny (N.S.).

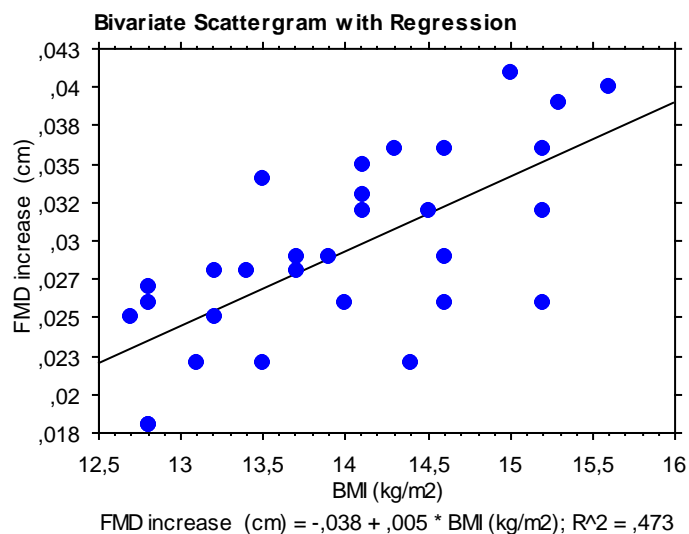
Absolutní vzestup velikosti pravé brachiální tepny po reaktivní hyperémii byl 0.029 ± 0.006 cm (9%) u pacientek s MA a 0.039 ± 0.006 cm (11%) u kontrolní skupiny ($p=0.002$).
Tabulka 16.

Tabulka 16 – FMD u pacientek s mentální anorexií a u kontrolní skupiny.

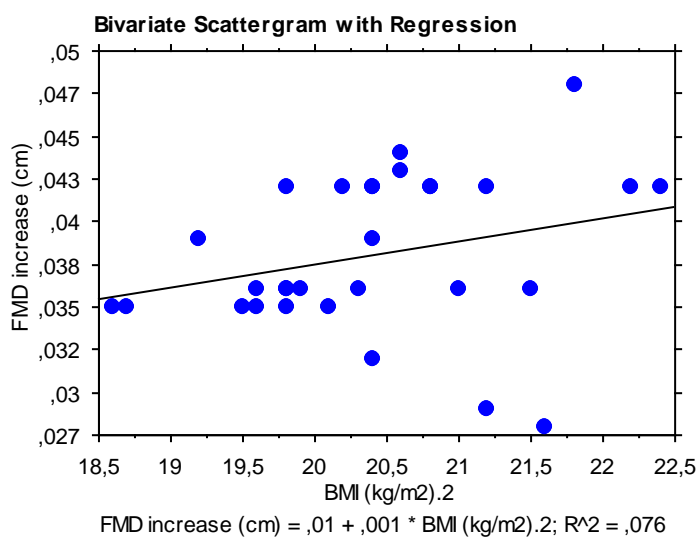
	Kontrolní skupina	Anorexia nervosa	p
Klidový průměr a. brachialis (cm)	0.35 ± 0.05	0.33 ± 0.06	N.S.
Maximum FMD (cm)	0.039 ± 0.006	0.029 ± 0.006	0.002

V grafu 3 a 4 jsou uvedeny korelace mezi BMI a FMD u pacientek s mentální anorexií a u kontrolní skupiny.

Graf 3- Korelace mezi BMI a FMD u nemocných s mentální anorexií



Graf 4 - Korelace mezi BMI a FMD u kontrolní skupiny



Po realimentaci byl základní průměr pravé brachiální arterie porovnatelný s hodnotou před nutriční intervencí– 0.34±0.05 cm, ale zvýšení velikosti pravé brachiální arterie v důsledku

reaktivní hyperémie byl signifikantně vyšší - 0.036 ± 0.05 cm (zvýšení o 19% v porovnání s prvním vyšetřením ; $p < 0.001$). Tabulka 17.

Tabulka 17– Změna FMD před a po realimentaci u pacientek s mentální anorexií

	Před realimentací	Po realimentaci	p
Klidový průměr a. brachialis (cm)	0.33±0.06	0.34±0.05	N.S.
Maximum FMD (cm)	0.029±0.006	0.036±0.05	<0.001

7.6.2 Diskuze

Kardiální mortalita je u pacientek s MA signifikantně zvýšená. Navzdory mnohým hemodynamickým a metabolickým změnám popsaným v literatuře, patogeneza mortality u pacientek s MA není zcela jasná (Neumarker KJ., 1997).

Endoteliální dysfunkce je spojená s kardiálním rizikem zahrnujícím i náhlou smrt (Lerman A., Zeiher AM. , 2005; Yeboah J. et al., 2009; Shimbo D. et al., 2007).

U pacientek s MA nacházíme řadu důvodů vedoucích k poškození endoteliální funkce. U těchto pacientek je častá přítomnost minerálových dysbalancí, například hypomagnesémie. V literatuře je popsána souvislost mezi sníženou koncentrací hořčíku v erytrocytech v průběhu chronického stresu a snížením postischemické dilatace (Takase B. et al., 2004). Dále mají pacientky s MA často sníženou koncentraci vitamínu D. Deficit vitamínu D je spojen u osob středního věku se zánětem zprostředkovanou endoteliální dysfunkcí (Jablkonski KL. et al., 2011). V jiné práci u pacientů s diabetem mellitem 2.typu aplikace vitamínu D při jeho snížené hladině vedla ke zlepšení endoteliální funkce (Sugden JA. et al., 2008).

U pacientek s MA může být změněna i funkce štítné žlázy. Subklinická hypothyreosa signifikantně snižuje FMD (Cikim AS. et al., 2004).

Snížené hladiny ghrelinu, růstového hormonu a adiponektinu se podílí na progresi endoteliální dysfunkce hodnocené pomocí FMD. Aplikace estrogenerů vede ke zlepšení FMD (Korkmaz H., Onalan O.,2008).

U pacientek s MA je častějším nálezem hypercholesterolemie, hyperkortisolémie, nízké hladiny esenciálních mastných kyselin, estrogenů a antioxidačních vitamínů, což může vést ke zvýšení kardiovaskulárního rizika (Rigaud D. et al., 2009). Na druhé straně práce porovnávající sílu intimy medií u pacientek s mentální anorexií a kontrolními pacientkami nenalezly žádný rozdíl (Birmingham CL. et al., 2003).

Přítomnost anomální dilatace brachiální tepny u MA může být i v důsledku dalších, zatím neznámých, endokrinních a metabolických změn.

7.6.3 Závěr

V naší práci byla vasodilatace brachiální tepny signifikantně snížena u pacientek s mentální anorexií v porovnání s kontrolní skupinou, ale po realimentaci docházelo ke zlepšení. Dle dostupných prací tento výsledek nebyl doposud publikován. Tento nález potvrzuje přítomnost endoteliální dysfunkce po významném váhovém úbytku u pacientek s mentální anorexií. Toto poškození je reversibilní a odeznívá po realimentaci. V dalších pracích by bylo vhodné se zaměřit na zhodnocení metabolických a hormonálních změn, které by mohly být zodpovědné za přítomnost endoteliální dysfunkce u těchto pacientek a dále na možný klinický dopad tohoto nálezu.

7.7 Variabilita tepové frekvence

Z důvodů posouzení vzájemných vztahů uvádíme výsledky a diskuzi vyšetření variability tepové frekvence a ABPM společně.

7.7.1 Výsledky

Rozdíly mezi jednotlivými parametry mezi nemocnými s mentální anorexií a kontrolními jedinci jsou sumarizovány v následující tabulce.

Tabulka 18 – Variabilita tepové frekvence u mentální anorexie a kontrolní skupiny ve 3 vyšetřovaných polohách.

	Kontrolní skupina	Anorexia nervosa	p
LF1	414±129	430±286	N.S.
HF1	464±208	1934±938	0.016
LF1/HF1	0.89±0.41	0.62±0.51	N.S.
LF2	751±220	436±313	0.009
HF2	278±236	240±180	N.S.
LF2/HF2	2.87±0.71	2.56±0.87	N.S.
LF3	621±323	479±272	N.S.
HF3	819±423	2126±1206	0.014
LF3/HF3	0.82±0.52	0.63±0.42	N.S.

LF1... spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra v poloze vleže (ms^2)

HF1....spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra v poloze vleže (ms^2)

LF1/HF1..poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu v poloze vleže

LF2.... spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra po postavení (ms^2)

HF2... spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra po postavení (ms^2)

LF2/HF2..poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu po postavení LF3.... spektrální výkon v nízkofrekvenční části spektra v poloze vleže 2 (ms^2)

HF3... spektrální výkon ve vysokofrekvenční části spektra v poloze vleže 2 (ms^2)

LF3/HF3..poměr nízkofrekvenčního a vysokofrekvenčního spektrálního výkonu v poloze vleže 2

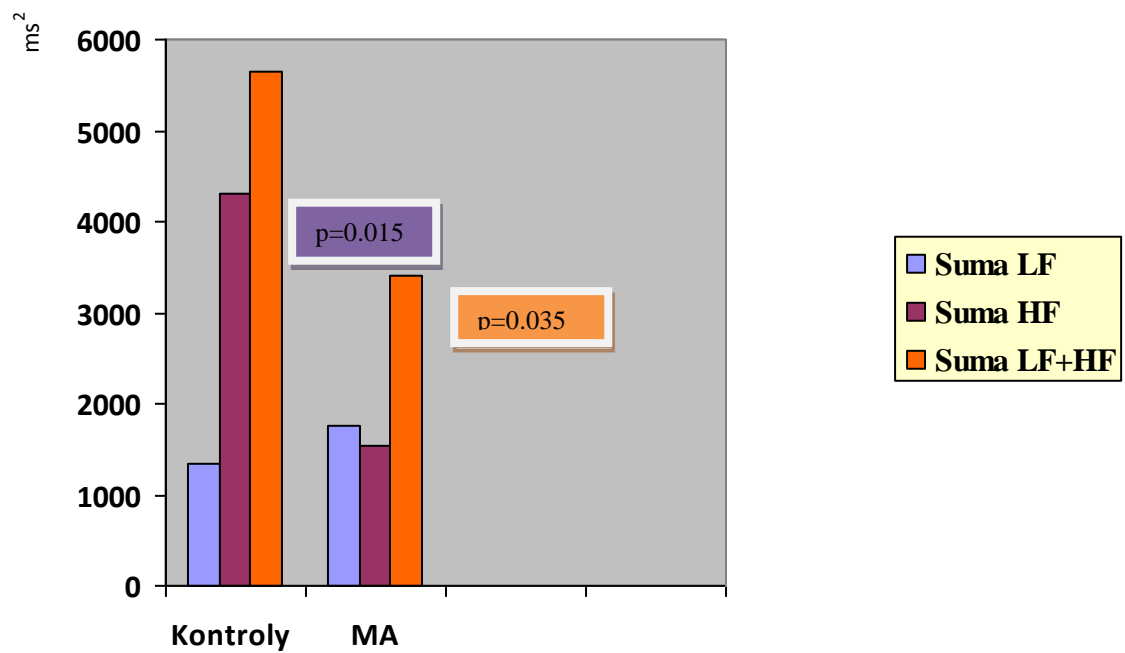
U nemocných s mentální anorexií nebyl významný rozdíl mezi hodnotami LF1 , LF2 a LF3, zatímco u kontrolních jedinců nebyl významný rozdíl mezi LF1 a LF3, ale mezi LF1 a LF 2 došlo k významnému zvýšení aktivity po postavení ($p= 0.024$).

Mezi hodnotami HF1 a HF3 nebyl významný rozdíl jak ve skupině nemocných s mentální anorexií, tak i u kontrolních jedinců. K významnému poklesu aktivity HF (hodnota HF2) došlo po postavení jak u nemocných s mentální anorexií ($p<0.001$), tak i v menším rozsahu u kontrolních jedinců ($p=0.012$).

Poměr LF1/HF1 a LF3/HF3 se významně nelišil jak ve skupině žen s mentální anorexií, tak i v kontrolní skupině. Po postavení (hodnota LF2/HF2) došlo k významnému zvýšení poměru jak ve skupině žen s mentální anorexií ($p=0.011$), tak u kontrolních jedinců ($p=0.008$)

Při vyšetření celkové aktivity jednotlivých parametrů během 3 intervalů bylo zjištěno, že u pacientek s MA oproti kontrolní skupině nalézáme významně vyšší celkový výkon ve vysokofrekvenční části spektra (součet HF1+HF2+HF3). U pacientek s MA je dále významně zvýšený celkový spektrální výkon při zhodnocení součtu spektrálních výkonů v nízkofrekvenční i vysokofrekvenční části spektra ve všech 3 vyšetřovaných polohách. Naopak součet poměrů LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3 je signifikantně nižší u pacientek s mentální anorexií. viz tabulka 19 a graf 5.

Graf 5 – Součet spektrálních výkonu ve vysokofrekvenční a nízkofrekvenční části spektra u pacientek s MA a kontrolní skupiny.



Suma LF = LF1+LF2+LF3

Suma HF = HF1+HF2+HF3

Suma LF + HF = LF1+LF2+LF3+HF1+HF2+HF3

Suma LF/HF = LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3

Tabulka 19 – Celkový spektrální výkon v nízkofrekvenční a vysokofrekvenční části spektra u pacientek s mentální anorexií a u kontrolní skupiny.

	Kontrolní skupina	Anorexia nervosa	p
LF1+LF2+LF3	1761±636	1345±768	N.S.
HF1+HF2+HF3	1539±825	4302±1717	0.015
LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3	4.64±1.58	3.78±1.62	0.035
LF1+LF2+LF3+HF1+HF2+HF3	3402±1625	5647±2051	0.032

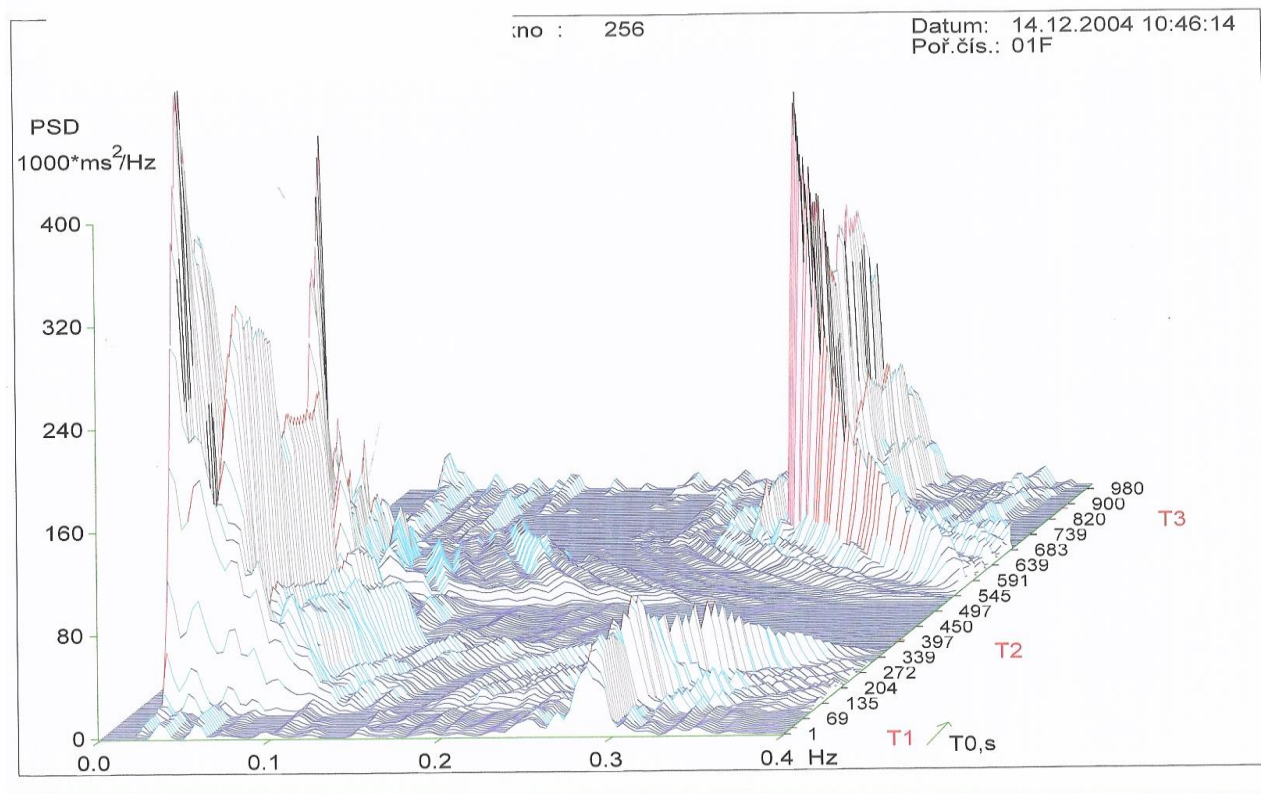
LF1+LF2+LF3... součet spektrálních výkonů v nízkofrekvenční části spektra ve všech 3 vyšetřovaných polohách (ms^2)

HF1+HF2+HF3.. ... součet spektrálních výkonů ve vysokofrekvenční části spektra ve všech 3 vyšetřovaných polohách (ms^2)

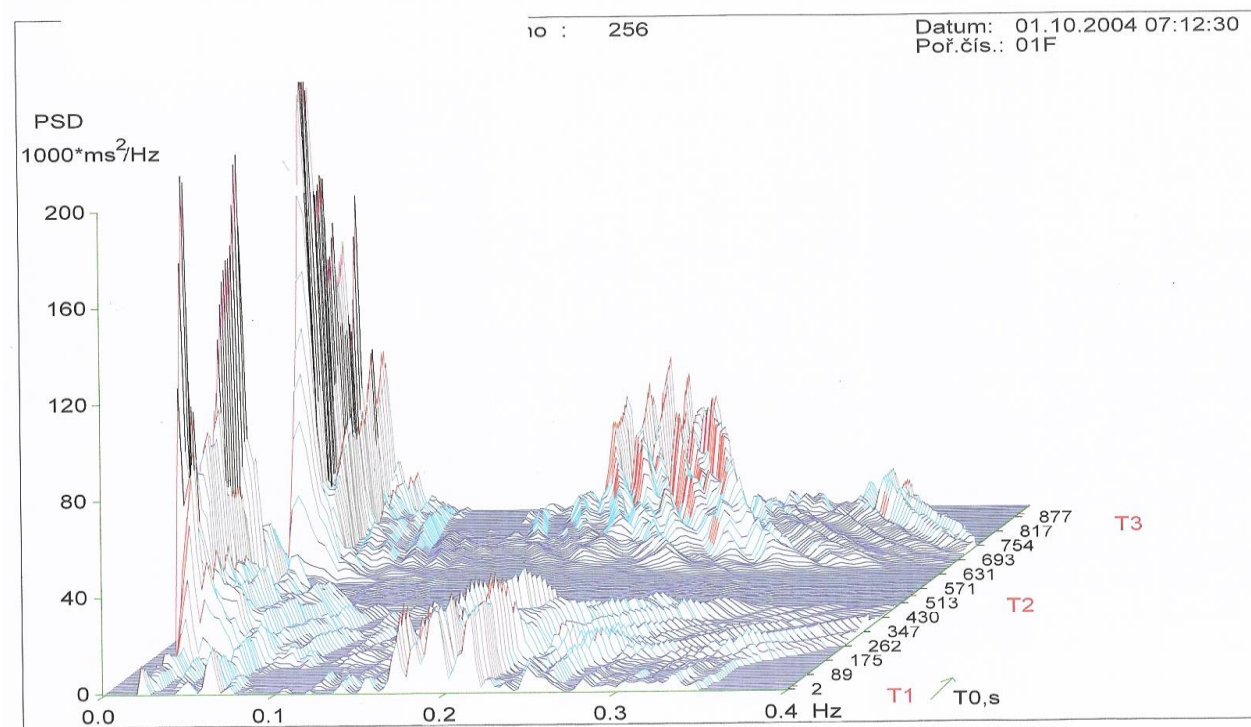
LF1/HF1+LF2/HF2+LF3/HF3.. součet poměrů spektrálních výkonů v nízkofrekvenční a vysokofrekvenční části spektra ve všech 3 vyšetřovaných polohách

LF1+LF2+LF3+HF1+HF2+HF3.. součet spektrálních výkonů v nízkofrekvenční i vysokofrekvenční části spektra ve všech 3 vyšetřovaných polohách (ms^2)

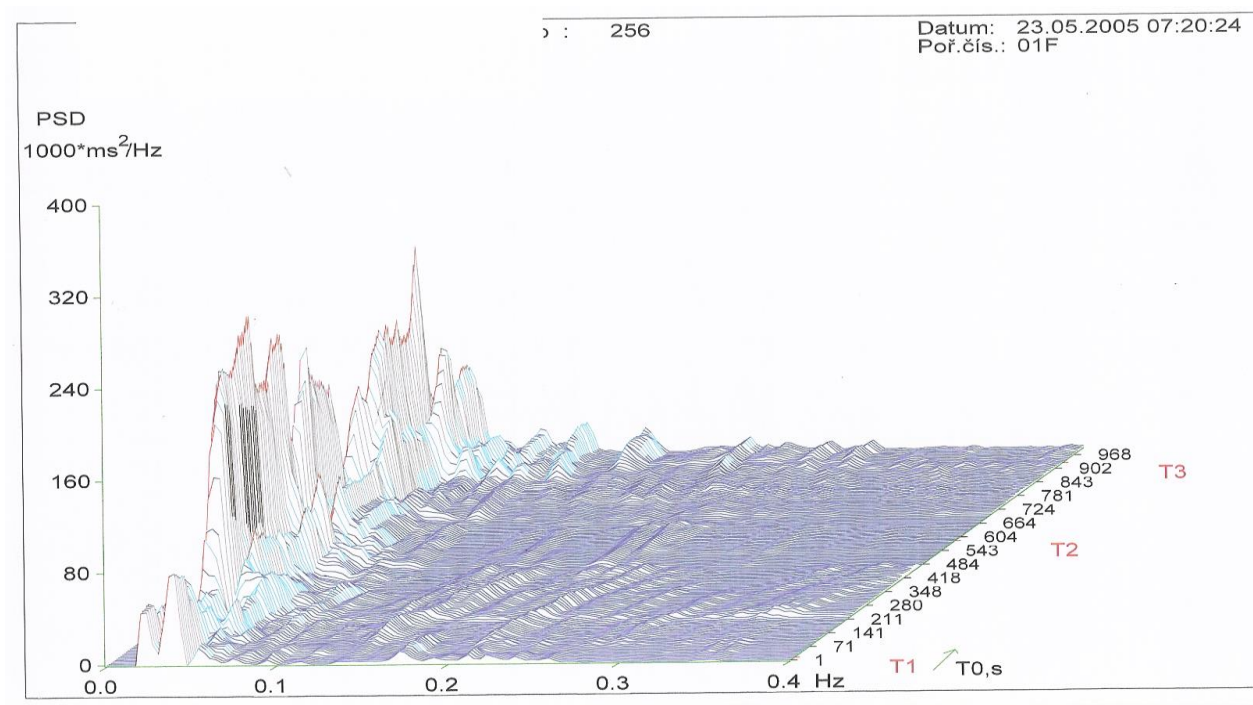
Obrázek 3 – Spektrální analýza variability tepové frekvence u zdravé kontroly



Obrázek 4 - Spektrální analýza variability tepové frekvence u pacientky s mentální anorexií s BMI $14,5 \text{ kgm}^{-2}$ se zvýšením vysokofrekvenční složky a snížením nízkofrekvenční složky spektra.



Obrázek 5 - Spektrální analýza variability tepové frekvence u pacientky s mentální anorexií s BMI $11,3 \text{ kgm}^{-2}$ s extrémním snížením až vymizením nízkofrekvenční složky spektra.



7.8 24 hodinové monitorování krevního tlaku

7.8.1 Výsledky

U pacientek s MA oproti kontrolní skupině nacházíme signifikantně nižší hodnoty systolického (116.9 ± 10.6 vs. 123.7 ± 6.2 , $p < 0.05$) i diastolického krevního tlaku (77.7 ± 8.1 vs. 84.8 ± 4.3 , $p < 0.01$) v průběhu aktivního období.

Změny jsou vyjádřeny i při porovnání výsledků za 24 hodinovou monitoraci: nižší hodnoty systolického (114.6 ± 9.6 vs. 120.7 ± 6.1 , $p < 0.05$) a výrazněji nižší hodnoty diastolického krevního tlaku (75.0 ± 7.7 vs. 81.8 ± 4.0 , $p < 0.01$) u pacientek s MA.

Při porovnání hodnot středního krevního tlaku jsme našli jen nižší hodnotu středního krevního tlaku v aktivním období u pacientek s MA oproti kontrolní skupině (90.6 ± 8.9 vs. 97.6 ± 4.8 , $p < 0.01$). V záznamu za 24 hodin a v období spánku nebyla mezi oběma skupinami signifikantně významná změna.

Pokles krevního tlaku v době spánku byl $16.3 \pm 5.1\%$ v kontrolní skupině a $11.1 \pm 6.2\%$ u pacientek s MA ($p < 0.05$). Absolutní hodnota systolického, diastolického i středního krevního tlaku nebyla v období spánku signifikantně rozdílná mezi oběma skupinami.

Průměrná tepová frekvence byla signifikantně nižší u pacientek s MA oproti kontrolní skupině v průběhu 24 hodinového záznamu (70.2 ± 8.3 vs. 89.8 ± 7.4 , $p < 0.01$), i v období aktivním (73.2 ± 8.5 vs. 92.7 ± 7.4 , $p < 0.01$) a v období spánku (58.6 ± 9.2 vs. 74.9 ± 6.3 , $p < 0.01$).

Výsledky 24 hodinového monitorování krevního tlaku jsou přehledně uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 20 – Výsledky ABPM u pacientek s AN a u kontrolní skupiny

		24 hodin	Aktivní období	Noční období
TKs	Kontroly (n=30)	120.7±6.1	123.7±6.2	108.0±7.3
	AN (n=30)	114.6±9.6*	116.9±10.6*	106.7±8.3
TKd	Kontroly (n=30)	81.8±4.0	84.8±4.3	68.9±6.7
	AN (n=30)	75.0±7.7**	77.7±8.1**	65.8±6.5
TKm	Kontroly (n=30)	94.8±4.5	97.6±4.8	82.1±6.9
	AN (n=30)	90.2±8.8	90.6±8.9**	79.2±6.9
TF	Kontroly (n=30)	89.8±7.4	92.7±7.4	74.9±6.3
	AN (n=30)	70.2±8.3**	73.2±8.5**	58.6±9.2**

TKs.....systolický krevní tlak (mmHg)

TKd...diastolický krevní tlak (mmHg)

TKm...střední krevní tlak (mmHg)

TF..... tepová frekvence (tepů/min)

*p<0.05

**p<0.01

7.9 Spektrální analýza variability tepové frekvence a ambulantní 24 hodinové vyšetření krevního tlaku

7.9.1 Výsledky

V tabulce 21 jsou uvedeny změny krevního tlaku, variability tepové frekvence u pacientek s MA a kontrolní skupinou **v závislosti na poloze těla.**

U pacientek s MA dochází k signifikantně nižšímu zvýšení systolického (110±6 vs. 118±6 mmHg , F=10.2; p<0.01) , diastolického (66±5 vs. 71±5 mmHg, F=7.2; p<0.01) a středního krevního tlaku (87±5 vs. 94±5 mmHg, F=8.2; p<0.01) při ortostáze oproti

kontrolní skupině. U pacientek s MA je vyjádřen výrazně vyšší vysokofrekvenční spektrální výkon v poloze vleže oproti kontrolní skupině (1934±938 vs. 464±208, F=6.6; p=0.013). U kontrolních pacientek byl zaznamenán signifikantně vyšší nízkofrekvenční spektrální výkon po vertikalizaci oproti MA (751±220 vs. 436±313, F=6.2; p=0.016).

Tabulka 21 - Změny krevního tlaku, variability tepové frekvence u pacientek s MA a kontrolní skupinou v závislosti na poloze těla.

	Anorexia nervosa	Kontrolní skupina	ANNOVA		
Poloha	vleže	vstoje	vleže	vstoje	
LF (ms²)	430±286	436±313	414±129	751±220*	F=6.2; p=0.016
HF (ms²)	1934±938*	240±180	464±208	278±236	F=6.6; p=0.013
LF/HF	0.62±0.51	2.56±0.87	0.89±0.41	2.87±0.71	F=1.8; p=0.18
TKs (mmHg)	124±6	110±6*	126±7	118±6	F=10.2; p<0.01
TKd (mmHg)	73±6	66±5*	74±6	71±5	F=7.2; p<0.01
TKm (mmHg)	97±6	87±5*	98±6	94±5	F=8.2; p<0.01

LF..... nízkofrekvenční složka spektrálního výkonu

HF.....vysokofrekvenční složka spektrálního výkonu

TKs.....systolický krevní tlak

TKd...diastolický krevní tlak

TKm...střední krevní tlak

Korelace hodnot ABPM a parametrů variability tepové frekvence u kontrolní skupiny ukazuje tabulka 22.

U kontrolní skupiny nalézáme negativní korelace mezi hodnotami systolického, diastolického a středního krevního tlaku za 24 hodin a za aktivní období s nízkofrekvenční složkou spektrálního výkonu v poloze vleže. V nočním období není tato korelace vyjádřena. Pozitivní korelace je mezi hodnotami krevního tlaku a tepové frekvence za aktivní období s nízkofrekvenční i vysokofrekvenční složkou po vertikalizaci a v tomto důsledku s negativní korelací mezi LF/HF složkou v poloze ve stoje.

V nočním období je vyjádřena negativní korelace mezi hodnotami krevního tlaku a pozitivní korelace tepové frekvence s vysokofrekvenční složkou v poloze vleže a pozitivní korelace mezi poměrem LF/HF vleže.

Tabulka 22 – Korelace hodnot ABPM a parametrů variability tepové frekvence u kontrolní skupiny

	LF1	LF2	HF1	HF2	LF1/HF1	LF2/HF2
24 hodin						
TKs	- 0.599*	0.389	- 0.339	0.371	- 0.017	- 0.520*
TKd	- 0.514*	0.245	- 0.403	0.256	0.346	- 0.319
TKm	- 0.575*	0.326	- 0.385	0.319	0.171	- 0.476*
TF	- 0.331	0.414	- 0.146	0.552*	-0.315	- 0.551*
Aktivní období						
TKs	- 0.659*	0.490*	-0.185	0.450*	-0.294	- 0.584*
TKd	- 0.580*	0.457*	-0.371	0.440*	0.147	- 0.496*
TKm	- 0.599*	0.482*	-0.326	0.483*	- 0.033	- 0.513*
TF	- 0.480*	0.483*	-0.117	0.627*	- 0.352	- 0.651*
Noční období						
TKs	- 0.292	- 0.104	-0.574*	- 0.057	0.486*	- 0.030
TKd	- 0.309	- 0.121	-0.569*	- 0.015	0.470*	- 0.052
TKm	- 0.311	- 0.072	-0.561*	0.014	0.457*	- 0.082
TF	- 0.112	-0.358	-0.483*	0.479*	0.397	- 0.355

LF1: nízkofrekvenční složka v poloze vleže (ms^2)

LF2: nízkofrekvenční složka v poloze vstoje (ms^2)
HF1: vysokofrekvenční složka v poloze vleže (ms^2)
HF2: vysokofrekvenční složka v poloze vstoje (ms^2)
TKs: systolický krevní tlak (mmHg)
TKd: diastolický krevní tlak (mmHg)
TKm: střední krevní tlak (mmHg)
TF: tepová frekvence (tepů/min)

Korelace hodnot ABPM a parametrů variability tepové frekvence u pacientek s MA ukazuje tabulka 23.

U pacientek s MA nalézáme pozitivní korelaci diastolického a středního tlaku za období 24 hodin a za aktivní období s hodnotami LF v poloze vleže a ve stoje, stejně jako s poměrem LF/HF v poloze vleže. S poměrem LF/HF pozitivně koreluje i hodnota systolického tlaku za aktivní období. Dále jsme našli negativní korelaci mezi hodnotami tepové frekvence za aktivní, noční období i za období 24 hodin s hodnotami vysokofrekvenční složky spektrální analýzy v poloze vleže.

Tabulka 23 – Korelace hodnot krevního tlaku a parametrů variability tepové frekvence u pacientek s MA

	LF1	LF2	HF1	HF2	LF1/HF1	LF2/HF2
24 hodin						
TKs	0.203	0.312	0.180	0.072	0.286	- 0.096
TKd	0.481*	0.466*	0.308	0.198	0.489*	0.058
TKm	0.437*	0.392	0.220	0.365	0.464*	0.112
TF	0.205	0.048	-0.503*	0.316	0.035	- 0.081
Aktivní období						
TKs	0.250	0.333	0.015	0.016	0.472*	- 0.121
TKd	0.538*	0.522*	0.328	0.276	0.493*	0.041
TKm	0.446*	0.467*	0.216	0.166	0.502*	- 0.021
TF	0.171	0.024	-0.489*	0.360	- 0.007	- 0.080
Noční období						
TKs	0.127	0.026	0.210	0.340	0.330	0.043
TKd	0.033	0.068	0.335	0.323	0.301	0.197
TKm	0.063	0.059	0.306	0.265	0.284	0.153
TF	0.384	0.254	-0.557*	0.340	0.070	- 0.031

LF1: nízkofrekvenční složka v poloze vleže (ms^2)

LF2: nízkofrekvenční složka v poloze vstoje (ms^2)

HF1: vysokofrekvenční složka v poloze vleže (ms^2)

HF2: vysokofrekvenční složka v poloze vstoje (ms^2)

TKs: systolický krevní tlak (mmHg)

TKd: diastolický krevní tlak (mmHg)

TKm: střední krevní tlak (mmHg)

TF: tepová frekvence (tepů/min)

7.9.2 Diskuze

Dle našich výsledků vyšetření variability srdeční frekvence svědčí pro zvýšenou aktivitu parasympatického systému u nemocných s mentální anorexií ve srovnání se zdravými

stejně starými kontrolami. Zvýšená vagová aktivita vyjádřena jako „high frequency (HF) power“ je signifikantní podle našich nálezů především v poloze vleže, zatímco po postavení se jeho aktivita významně od kontrolních jedinců neliší.

Vysokofrekvenční složka spektrální analýzy závisí na respiraci zprostředkovaných změnách parasympatického kardiovagálního průtoku, zatímco vliv nízkofrekvenční složky na sympatickou kardiální aktivitu je sporný.

Pagani popsal zvýšení LF v situacích spojených se zvýšením aktivity sympatiku (Pagani M. et al., 1986). Oproti tomu recentní práce dávají do spojitosti zvýšení LF s aktivací baroreceptorů, ne však s kardiální sympatickou inervací (Moak JP. et al., 2007). Proto je jako parametr více vypovídající o funkci sympatiku doporučován spíše poměr LF/HF (Cerutti S. et al., 1995).

Parametr LF byl u našich nemocných s mentální anorexií významně snížen ve srovnání s kontrolními jedinci až po postavení, zatímco vleže jeho aktivita byla srovnatelná se zdravými subjekty.

Poměr LF/HF je v současné době považován za parametr, který nejvíce koreluje s aktivitou sympatiku (Cerruti S. et al., 1995).

Porovnání poměrů LF/HF v jednotlivých vyšetřovaných intervalech (leh, stoj, leh) ukazuje u našich nemocných sníženou hodnotu ve srovnání s kontrolními zdravými jedinci, avšak rozdíly v jednotlivých intervalech nedosahují statistické významnosti. Naproti tomu součet všech 3 změřených intervalů poměru LF/HF je významně nižší u nemocných s mentální anorexií, což je v souladu s předchozími studii, které uzavírají, že u nemocných s mentální anorexií je aktivita sympatiku snižena (Cong ND. et al., 2004).

Celkový spektrální výkon (součet všech změřených hodnot HF a LF) je významně vyšší u nemocných s mentální anorexií, což souvisí především s jejich značně zvýšenou aktivitou parasympatiku.

Abnormality variability tepové frekvence a variability QT intervalu mohou být zodpovědné za rozvoj závažných arytmií, ale podle většiny prací dochází k jejich normalizaci po váhovém přírůstku po realimentaci (Koschke M. et al., 2010).

Naše výsledky potvrzují dříve publikované výsledky, že aktivita jednotlivých měřených parametrů variability srdeční frekvence a jejich rozdíly mezi nemocnými s mentální anorexií a zdravými jedinci jsou závislé na poloze těla (Guasti L. et al., 2005).

Jak fyziologické, tak patologické kardiovaskulární děje jsou úzce spojené s cirkadiánním rytmem. Tepová frekvence a krevní tlak vykazují diurnální změny v průběhu dne (Takeda N., Maemura K., 2011).

Výsledky 24 hodinového monitorování krevního tlaku v našem souboru potvrdily nálezy předchozích studií, které ukázaly, že hodnoty krevního tlaku v denních hodinách jsou u pacientek s mentální anorexií snižené v denních hodinách, zatímco není významný rozdíl oproti zdravým jedincům v nočních hodinách (Awazu M. et al., 2000). Příčina této abnormality není doposud uspokojivě objasněna. Jako vysvětlení v předchozích sděleních byla zmíněna snížená sympatická aktivita v průběhu celých 24 hodin (Cong ND. et al., 2004). Nicméně uvedená skutečnost nevysvětluje diurnální poruchu krevního tlaku u pacientů s mentální anorexií. Jiná práce (Oswiecimska J. et al., 2007) nacházela korelace hodnot krevního tlaku se změnami hormonálních hladin – především hormonů štítné žlázy, hladinou kortikosteroidů a pohlavních hormonů. Nicméně hladiny hormonů jsou abnormální u nemocných s mentální anorexií v průběhu celých 24 hodin a tak nebudou zřejmě jednoznačným vysvětlením skutečnosti, že rozdíly ve srovnání se zdravou populací jsou přítomné jen v denních hodinách.

Vzhledem k tomu, že při vyšetření variability srdeční frekvence byly v našem souboru zjištěny četné abnormality v jednotlivých sledovaných parametrech u pacientů s mentální anorexií v závislosti na poloze těla, rozhodli jsme se testovat hypotézu, že změny hodnot krevního tlaku souvisí se změnami variability srdeční frekvence v závislosti na změně polohy těla. Cirkadiánní variace krevního tlaku jsou spojeny s autonomním a baroreceptory zprostředkovaným vlivem na sinoatriální uzel (Guasti L. et al., 2005). Dle některých dřívějších studií pacientky s MA mají sníženou reakci na aktivaci sympatiku, zvýšenou reakci při aktivaci parasympatiku při porovnání se zdravými kontrolami (Guasti L. et al., 2005; Ishizawa T. et al., 2008).

Předchozí práce také uvádějí, že pacientky s MA mají nejenom nižší hodnoty krevního tlaku, ale častěji se také nachází u těchto pacientek snížení tepové frekvence a přítomnost ortostatických změn v porovnání s kontrolní skupinou (Galletta F. et al., 2003; Casiero D., Frishman WH., 2006; Misra M. et al., 2004).

V našem souboru byly hodnoty krevního tlaku u pacientek s mentální anorexií srovnatelné s kontrolní skupinou v poloze vleže, ale významně snižené ve stoje.

Snížené hodnoty krevního tlaku u pacientek s mentální anorexií v poloze ve stoje byly spojené se zvýšením HF power vleže a zejména s chyběním zvýšení LF power po vertikalizaci. Tyto výsledky naznačují, že snížení krevního tlaku ve stoje souvisí s poruchou aktivace baroreceptorů.

Při použití 24 hodinového záznamu variability tepové frekvence Cong et al. prokázal, že hodnoty krevního tlaku u pacientek s mentální anorexií jsou snížené v aktivní fázi dne, ale nejsou snížené v období spánku a HF power složka je zvýšená, zatímco poměr LF/HF je snížený v průběhu 24 hodin (Cong ND. et al., 2004). Výsledky naší práce i při krátkodobém záznamu jsou srovnatelné se závěry Conga. Poměr LF/HF byl u pacientek s MA nižší – v poloze vleže v důsledku zvýšení HF spektrální složky a v poloze vleže v důsledku snížení LF spektrální složky.

Při interpretaci vztahu mezi 24 hodinovým monitorováním krevního tlaku a změřených hodnot variability srdeční frekvence vycházíme z následujících předpokladů: vysokofrekvenční složka HF power vyjadřuje aktivitu parasymptiku, poměr LF/HF je chápán jako parametr sympatické aktivity a nízkofrekvenční složka variability srdeční frekvence LF power je asociována s aktivitou baroreceptorů.

Na podkladě těchto předpokladů lze interpretovat námi zjištěné korelace u zdravých žen následovně:

1. Po postavení z polohy vleže dochází k poklesu krevního tlaku (jak systolického, tak diastolického a středního). Pokles je tím menší, čím je vyšší aktivita baroreceptorů po postavení a proto je výsledná výše změřených tlaků ve stoje přímo úměrná složce LF power 2, která je asociována s aktivitou baroreceptorů po postavení.
2. Pokles krevního tlaku po postavení vede k aktivaci sympatiku. Čím je pokles krevního tlaku větší, tím je větší stimulace sympatiku, kterou vyjadřuje parametr LF2/HF2. Jinými slovy, čím je hodnota krevního tlaku nižší, tím je vyšší poměr LF2/HF2.
3. Aktivita parasymptiku po postavení směřuje opačným směrem než aktivita sympatiku, proto u zdravých žen je korelace mezi výší krevního tlaku a HF power 2 pozitivní.
4. V poloze vleže je spojena zvýšená aktivita sympatiku vyjádřeného parametrem LF1/HF1 se zvýšením hodnot krevního tlaku a proto korelace mezi LF1/HF1 a hodnotami krevního tlaku jsou pozitivní. I v této situaci vede zvýšení aktivace

parasymptiku k opačným změnám – tedy korelace mezi HF power 1 a hodnotami krevního tlaku je negativní. Současně zvýšená aktivita parasymptiku v poloze vleže je ve vztahu ke zpomalení tepové frekvence.

U žen s mentální anorexií nebyla většina korelací zjištěných u zdravých žen nalezena. Tato skutečnost podporuje názor, že snížené hodnoty krevního tlaku u nemocných s mentální anorexií jsou způsobeny narušením funkce autonomního nervového systému (sympatiku i parasymptiku), ale také funkce baroreceptorů.

Pro význam funkce baroreceptorů však nejvíce svědčí skutečnost, že se aktivita LF power po postavení u nemocných na rozdíl od kontrolních jedinců významně nezměnila, což bylo asociováno se snížením změřených krevních tlaků po postavení u pacientek s mentální anorexií, ve srovnání s kontrolními jedinci.

Porušení vztahu mezi parametry variability tepové frekvence a krevním tlakem u pacientek s mentální anorexií podporuje také nepřítomnost korelace mezi ortostatickými změnami variability tepové frekvence a chybění poklesu krevního tlaku v období spánku. Zvýšení aktivity parasymptiku u pacientek s mentální anorexií koreluje se snížením tepové frekvence jak v období aktivním, tak v období spánku. Bradykardie je často spojena s dalšími EKG abnormalitami jako je prodloužení QTc intervalu a zvýšení disperze úseku QT (Casiero D., Frishman WH., 2006; Portilla MG., 2011). Aktivita parasymptiku je spojena s bradykardií, což může vést k závažným arytmiím.

7.9.3 Závěr

Výsledky naší práce ukazují významné abnormální změny při vyšetření variability srdeční frekvence i 24 hodinového krevního tlaku u nemocných s mentální anorexií ve stadiu výrazné redukce hmotnosti. Původním zjištěním je skutečnost, že snížené hodnoty krevního tlaku v denních hodinách u nemocných s mentální anorexií jsou podmíněné změnami parametrů variability srdeční frekvence.

8 Závěr: Mentální anorexie, nutriční parametry a kardiální rizika

Pacientky s mentální anorexií mají při posouzení nutričního stavu nejenom významně sníženou hmotnost, ale rovněž lze zjistit další kvalitativní změny nutričního stavu při podrobném laboratorním vyšetření. V našem sledování jsme u nemocných s mentální anorexií našli odchylky v aminoacidogramu ve srovnání s kontrolními jedinci. Zejména stanovení poměru glycin/ valin a fenylalanin/tyrosin se ukazuje jako senzitivní marker nutričního stavu u pacientek s mentální anorexií i při jinak normálních hodnotách proteinového metabolismu. Potvrdili jsme naši hypotézu, že u pacientek s mentální anorexií jsou přítomné závažné odchylky v proteinovém metabolismu, detekovatelné na úrovni sérových hladin aminokyselin.

Z technických důvodů bylo však toto vyšetření provedeno jen u menší části našich nemocných. U 11 vyšetřených pacientek jsme se pokusili nalézt korelace změn aminoacidogramu s kardiovaskulárními změnami – jako je tepová frekvence, krevní tlak, postischemická dilatace brachiální tepny, parametry variability srdeční frekvence. Žádná z korelací ale nebyla významná a proto nejsou ani v textu uvedeny. Důvodem nepřítomnosti signifikantních korelací může být nejenom to, že aminoacidogram byl vyšetřen pouze u 11 nemocných, ale především skutečnost, že hodnoty aminoacidogramu nejsou příliš stabilní. Významné korelace z kardiovaskulárními parametry by bylo možné proto spíše očekávat při vyšetření tkáňového aminoacidogramu.

Vyšetření endokrinních parametrů potvrdilo, že naše pacientky měly závažnou formu mentální anorexie.

Potvrdili jsme řadu již známých abnormalit kardiovaskulárního systému, se kterými se setkáváme u nemocných s mentální anorexií. Vedle změn základních hemodynamických hodnot, které představuje tepová frekvence a systémový krevní tlak ve smyslu tendence k bradykardii a hypotenzi, jsme zjistili významné změny na EKG jako je prodloužení úseku QT a zvýšenou disperzi QTc. Při echokardiografickém vyšetření byla nalezena významně snížená hmotnost levé srdeční komory a některé změny, které by mohly souviset s incipientní poruchou srdečních funkcí. Zároveň významně byla zvýšena

frekvence mitrálního prolapsu u pacientek s mentální anorexií. Tento nález může být spojen s větším rizikem vzniku závažných arytmií.

Další částí, která přinesla původní výsledky bylo posouzení postischemické dilatace brachiální tepny, která představuje parametr charakterizující endoteliální funkci. Potvrdili jsme naši hypotézu, že u nemocných s mentální anorexií je při významném váhovém poklesu významně snižená endoteliální funkce ve srovnání se zdravými jedinci. Po realimentaci se stejně jako jiné kardiovaskulární parametry upravuje.

Hlavní pozornost v naší práci jsme ale věnovali změnám 24 hodinového monitorování krevního tlaku ve vztahu k variabilitě srdeční frekvence.

Původním zjištěním je skutečnost, že snížené hodnoty krevního tlaku v denních hodinách jsou způsobeny změnami reaktivity vegetativního systému u pacientek s mentální anorexií.

Z literárních ani našich výsledků není zřejmé, které kardiovaskulární parametry jsou nejvíce asociovány s případným rizikem náhlé smrti. Navíc v našem souboru bylo posouzeno najednou několik vyšetřovacích metod u stejné nemocné – EKG, echokardiografie, variabilita srdeční frekvence, krevní tlak a jeho 24 hodinové monitorování, postischemická dilatace brachiální tepny. Abnormální závažné nálezy byly zjištěny při všech provedených vyšetřeních u nemocných s mentální anorexií.

Celkově lze proto uzavřít, že pokles hmotnosti při mentální anorexii vede k celému komplexu detekovatelných kardiovaskulárních změn, které jsou spojeny s rizikem náhlé smrti a které se po realimentaci mohou upravit. Z tohoto důvodu je kontinuální sledování hmotnosti a jeho změn u pacientek s mentální anorexií nezbytné a při významném poklesu je indikací k urgentní nutriční intervenci.

9 Seznam literatury:

1. **Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** *Circulation* 1996, **93**(5):1043-1065.
2. Adibi SA: **Metabolism of branched-chain amino acids in altered nutrition.** *Metabolism* 1976, **25**(11):1287-1302.
3. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F: **Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study).** *J Am Coll Cardiol* 2000, **35**(1):60-66.
4. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S *et al*: **Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**(10):4753-4758.
5. Attia E, Walsh BT: **Behavioral management for anorexia nervosa.** *N Engl J Med* 2009, **360**(5):500-506.
6. Awazu M, Matsuoka S, Kamimaki T, Watanabe H, Matsuo N: **Absent circadian variation of blood pressure in patients with anorexia nervosa.** *J Pediatr* 2000, **136**(4):524-527.
7. Barbe P, Bennet A, Stebenet M, Perret B, Louvet JP: **Sex-hormone-binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa.** *Am J Clin Nutr* 1993, **57**(3):319-322.
8. Bartak V, Vybiral S, Papezova H, Dostalova I, Pacak K, Nedvidkova J: **Basal and exercise-induced sympathetic nervous activity and lipolysis in adipose tissue of patients with anorexia nervosa.** *Eur J Clin Invest* 2004, **34**(5):371-377.
9. Baumann A, Heitmann S, Bubendorff V, Himmerich H: **[Laboratory changes in anorexia nervosa].** *Praxis (Bern 1994)* 2010, **99**(11):661-667.
10. Biadi O, Rossini R, Musumeci G, Frediani L, Masullo M, Ramacciotti CE, Dell'Osso L, Paoli R, Mariotti R, Cassano GB *et al*: **Cardiopulmonary exercise test in young women affected by anorexia nervosa.** *Ital Heart J* 2001, **2**(6):462-467.
11. Birmingham CL, Lear SA, Kenyon J, Chan SY, Mancini GB, Frohlich J: **Coronary atherosclerosis in anorexia nervosa.** *Int J Eat Disord* 2003, **34**(3):375-377.
12. Boirie Y, Gachon P, Beaufrere B: **Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men.** *Am J Clin Nutr* 1997, **65**(2):489-495.
13. Bradley JG, Davis KA: **Orthostatic hypotension.** *Am Fam Physician* 2003, **68**(12):2393-2398.
14. Brick DJ, Gerweck AV, Meenaghan E, Lawson EA, Misra M, Fazeli P, Johnson W, Klibanski A, Miller KK: **Determinants of IGF1 and GH across the weight spectrum: from anorexia nervosa to obesity.** *Eur J Endocrinol* 2010, **163**(2):185-191.

15. Brotman MC, Forbath N, Garfinkel PE, Humphrey JG: **Myopathy due to ipecac syrup poisoning in a patient with anorexia nervosa.** *Can Med Assoc J* 1981, **125**(5):453-454.
16. Brumberg JJ: *Fasting girls : the history of anorexia nervosa.* 1st Vintage Books edition. New York: Vintage Books; 2000.
17. Buse MG, Reid SS: **Leucine. A possible regulator of protein turnover in muscle.** *J Clin Invest* 1975, **56**(5):1250-1261.
18. Caregaro L, Di Pascoli L, Favaro A, Nardi M, Santonastaso P: **Sodium depletion and hemoconcentration: overlooked complications in patients with anorexia nervosa?** *Nutrition* 2005, **21**(4):438-445.
19. Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di Pascoli L, Nardi M, Favaro S, Gatta A: **Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders.** *Clin Nutr* 2001, **20**(3):251-257.
20. Casanueva FF, Dieguez C, Popovic V, Peino R, Considine RV, Caro JF: **Serum immunoreactive leptin concentrations in patients with anorexia nervosa before and after partial weight recovery.** *Biochem Mol Med* 1997, **60**(2):116-120.
21. Casiero D, Frishman WH: **Cardiovascular complications of eating disorders.** *Cardiol Rev* 2006, **14**(5):227-231.
22. Casu M, Patrone V, Gianelli MV, Marchegiani A, Ragni G, Murialdo G, Polleri A: **Spectral analysis of R-R interval variability by short-term recording in anorexia nervosa.** *Eat Weight Disord* 2002, **7**(3):239-243.
23. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott C, Messing B: **Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure.** *Ann Intern Med* 2000, **132**(7):525-532.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: **Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.** *Lancet* 1992, **340**(8828):1111-1115.
25. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, Sencer E, Molvalilar S: **Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism.** *Thyroid* 2004, **14**(8):605-609.
26. Civitelli R, Villareal DT, Agnusdei D, Nardi P, Avioli LV, Gennari C: **Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans.** *Nutrition* 1992, **8**(6):400-405.
27. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C: **Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000, **24**(6):345-350.
28. Cong ND, Saikawa T, Ogawa R, Hara M, Takahashi N, Sakata T: **Reduced 24 hour ambulatory blood pressure and abnormal heart rate variability in patients with dysorexia nervosa.** *Heart* 2004, **90**(5):563-564.
29. Cooke RA, Chambers JB: **Anorexia nervosa and the heart.** *Br J Hosp Med* 1995, **54**(7):313-317.
30. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D *et al*: **Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.** *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**(2):257-265.
31. Dantas EM, Goncalves CP, Silva AB, Rodrigues SL, Ramos MS, Andreao RV, Pimentel EB, Lunz W, Mill JG: **Reproducibility of heart rate variability**

- parameters measured in healthy subjects at rest and after a postural change maneuver.** *Braz J Med Biol Res* 2010, **43**(10):982-988.
32. de Onis M, Monteiro C, Akre J, Glugston G: **The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth.** *Bull World Health Organ* 1993, **71**(6):703-712.
 33. Demaerel P, Dekimpe P, Muls E, Wilms G: **MRI demonstration of orbital lipolysis in anorexia nervosa.** *Eur Radiol* 2002, **12** Suppl 3:S4-6.
 34. Diez JJ, Iglesias P: **The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease.** *Eur J Endocrinol* 2003, **148**(3):293-300.
 35. DiVasta AD, Walls CE, Feldman HA, Quach AE, Woods ER, Gordon CM, Alexander ME: **Malnutrition and hemodynamic status in adolescents hospitalized for anorexia nervosa.** *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010, **164**(8):706-713.
 36. Docx MK, Gewillig M, Simons A, Vandenberghe P, Weyler J, Ramet J, Mertens L: **Pericardial effusions in adolescent girls with anorexia nervosa: clinical course and risk factors.** *Eat Disord* 2010, **18**(3):218-225.
 37. Eidem BW, Cetta F, Webb JL, Graham LC, Jay MS: **Early detection of cardiac dysfunction: use of the myocardial performance index in patients with anorexia nervosa.** *J Adolesc Health* 2001, **29**(4):267-270.
 38. Esper RJ, Vilarino J, Cacharron JL, Machado R, Ingino CA, Garcia Guinazu CA, Bereziuk E, Bolano AL, Suarez DH, Kura M: **Impaired endothelial function in patients with rapidly stabilized unstable angina: assessment by noninvasive brachial artery ultrasonography.** *Clin Cardiol* 1999, **22**(11):699-703.
 39. Franzoni F, Mataloni E, Femia R, Galetta F: **Effect of oral potassium supplementation on QT dispersion in anorexia nervosa.** *Acta Paediatr* 2002, **91**(6):653-656.
 40. Frieling H, Romer KD, Beyer S, Hillemacher T, Wilhelm J, Jacoby GE, de Zwaan M, Kornhuber J, Bleich S: **Depressive symptoms may explain elevated plasma levels of homocysteine in females with eating disorders.** *J Psychiatr Res* 2008, **42**(1):83-86.
 41. Frolich J, von Gontard A, Lehmkuhl G, Pfeiffer E, Lehmkuhl U: **Pericardial effusions in anorexia nervosa.** *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001, **10**(1):54-57.
 42. Fujita S, Ikeda Y, Miyata M, Shinsato T, Kubozono T, Kuwahata S, Hamada N, Miyauchi T, Yamaguchi T, Torii H *et al*: **Effect of Waon therapy on oxidative stress in chronic heart failure.** *Circ J* 2011, **75**(2):348-356.
 43. Galetta F, Franzoni F, Cupisti A, Belliti D, Prattichizzo F, Rolla M: **QT interval dispersion in young women with anorexia nervosa.** *J Pediatr* 2002, **140**(4):456-460.
 44. Galetta F, Franzoni F, Cupisti A, Morelli E, Santoro G, Pentimone F: **Early detection of cardiac dysfunction in patients with anorexia nervosa by tissue Doppler imaging.** *Int J Cardiol* 2005, **101**(1):33-37.
 45. Galetta F, Franzoni F, Prattichizzo F, Rolla M, Santoro G, Pentimone F: **Heart rate variability and left ventricular diastolic function in anorexia nervosa.** *J Adolesc Health* 2003, **32**(6):416-421.
 46. Gaskell BPSa: **Eating Disorders. National Clinical Practice Guideline Number CG9.** *Stanley Hunt* 2004:91-110.
 47. Golden NH, Kreitzer P, Jacobson MS, Chasalow FI, Schebendach J, Freedman SM, Shenker IR: **Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa.** *J Pediatr* 1994, **125**(4):655-660.

48. Gordon RA: *Eating disorders : anatomy of a social epidemic*. 2nd edition. Oxford, U.K. ; Malden, Mass.: Blackwell Publishers; 2000.
49. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D *et al*: **Serum leptin levels in women with anorexia nervosa**. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81**(11):3861-3863.
50. Guasti L, Simoni C, Mainardi LT, Cimpanelli M, Crespi C, Gaudio G, Clersy C, Grandi AM, Cerutti S, Venco A: **Circadian blood pressure variability is associated with autonomic and baroreflex-mediated modulation of the sinoatrial node**. *Acta Cardiol* 2005, **60**(3):319-324.
51. Halmi KA, Struss AL, Owen WP, Stegink LD: **Plasma and erythrocyte amino acid concentrations in anorexia nervosa**. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987, **11**(5):458-464.
52. Haluzik M, Kabrt J, Nedvidkova J, Svobodova J, Kotrlikova E, Papezova H: **Relationship of serum leptin levels and selected nutritional parameters in patients with protein-caloric malnutrition**. *Nutrition* 1999, **15**(11-12):829-833.
53. Hebebrand J, Blum WF, Barth N, Coners H, Englaro P, Juul A, Ziegler A, Warnke A, Rascher W, Remschmidt H: **Leptin levels in patients with anorexia nervosa are reduced in the acute stage and elevated upon short-term weight restoration**. *Mol Psychiatry* 1997, **2**(4):330-334.
54. Hebebrand J, Muller TD, Holtkamp K, Herpertz-Dahlmann B: **The role of leptin in anorexia nervosa: clinical implications**. *Mol Psychiatry* 2007, **12**(1):23-35.
55. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Jr., Kessler RC: **The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication**. *Biol Psychiatry* 2007, **61**(3):348-358.
56. Inagaki T, Yamamoto M, Tsubouchi K, Miyaoka T, Uegaki J, Maeda T, Horiguchi J, Yamane Y, Kato Y: **Echocardiographic investigation of pericardial effusion in a case of anorexia nervosa**. *Int J Eat Disord* 2003, **33**(3):364-366.
57. Ishizawa T, Yoshiuchi K, Takimoto Y, Yamamoto Y, Akabayashi A: **Heart rate and blood pressure variability and baroreflex sensitivity in patients with anorexia nervosa**. *Psychosom Med* 2008, **70**(6):695-700.
58. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR: **25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults**. *Hypertension* 2011, **57**(1):63-69.
59. Jackson AA: **The glycine story**. *Eur J Clin Nutr* 1991, **45**(2):59-65.
60. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T: **Glycine production in severe childhood undernutrition**. *Am J Clin Nutr* 2006, **84**(1):143-149.
61. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF: **Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo**. *Circulation* 1995, **91**(5):1314-1319.
62. Johnson GL, Humphries LL, Shirley PB, Mazzoleni A, Noonan JA: **Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa and bulimia**. *Arch Intern Med* 1986, **146**(8):1525-1529.
63. Karásek D, Vaverková, H., Halenka, M., Hutyra, M.: **Endoteliální dysfunkce, možnosti její detekce a užití v klinické praxi**. *Interní Medicína pro praxi* 2004, **9**:450-453.
64. Kautzner J, Malik, M.: **Variabilita srdečního rytmu a její klinická použitelnost. I. část**. *Cor et Vasa* 1998, **40**:182-187.

65. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A: **Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community.** *Am J Psychiatry* 2007, **164**(8):1259-1265.
66. Keys A, Henschel A, Taylor HL: **The size and function of the human heart at rest in semi-starvation and in subsequent rehabilitation.** *Am J Physiol* 1947, **150**(1):153-169.
67. Kollai M, Bonyhay I, Jokkel G, Szonyi L: **Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa.** *Eur Heart J* 1994, **15**(8):1113-1118.
68. Komaki G, Tamai H, Mukuta T, Kobayashi N, Mori K, Nakagawa T, Kumagai LF: **Alterations in endothelium-associated proteins and serum thyroid hormone concentrations in anorexia nervosa.** *Br J Nutr* 1992, **68**(1):67-75.
69. Korkmaz H, Onalan O: **Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation.** *Endothelium* 2008, **15**(4):157-163.
70. Koschke M, Boettger MK, Macholdt C, Schulz S, Yeragani VK, Voss A, Bar KJ: **Increased QT variability in patients with anorexia nervosa--an indicator for increased cardiac mortality?** *Int J Eat Disord* 2010, **43**(8):743-750.
71. Krantz MJ, Donahoo WT, Melanson EL, Mehler PS: **QT interval dispersion and resting metabolic rate in chronic anorexia nervosa.** *Int J Eat Disord* 2005, **37**(2):166-170.
72. Krantz MJ, Lee D, Donahoo WT, Mehler PS: **The paradox of normal serum albumin in anorexia nervosa: a case report.** *Int J Eat Disord* 2005, **37**(3):278-280.
73. Krantz MJ, Mehler PS: **Resting tachycardia, a warning sign in anorexia nervosa: case report.** *BMC Cardiovasc Disord* 2004, **4**:10.
74. Krch F: **Poruchy příjmu potravy – vývoj syndromu: Implikace pro praktickou aplikaci.** *Čs psychiatrie* 1997, **7**:386-396.
75. Kreipe RE, Goldstein B, DeKing DE, Tipton R, Kempinski MH: **Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa.** *Int J Eat Disord* 1994, **16**(2):159-165.
76. Kurpad AV, Regan MM, Raj T, Varalakshmi S, Gnanou J, Thankachan P, Young VR: **Leucine requirement and splanchnic uptake of leucine in chronically undernourished adult Indian subjects.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(4):861-867.
77. Kuwahata S, Miyata M, Fujita S, Kubozono T, Shinsato T, Ikeda Y, Hamasaki S, Kuwaki T, Tei C: **Improvement of autonomic nervous activity by Waon therapy in patients with chronic heart failure.** *J Cardiol* 2011, **57**(1):100-106.
78. Lachish M, Stein D, Kaplan Z, Matar M, Faigin M, Korsunski I, Cohen H: **Irreversibility of cardiac autonomic dysfunction in female adolescents diagnosed with anorexia nervosa after short- and long-term weight gain.** *World J Biol Psychiatry* 2009, **10**(4 Pt 2):503-511.
79. Lawson EA, Klibanski A: **Endocrine abnormalities in anorexia nervosa.** *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, **4**(7):407-414.
80. Lechin F, van der Dijs B, Pardey-Maldonado B, Rivera JE, Baez S, Lechin ME: **Anorexia nervosa depends on adrenal sympathetic hyperactivity: opposite neuroautonomic profile of hyperinsulinism syndrome.** *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010, **3**:311-317.
81. Lee ST, Hon EH: **The Fetal Electrocardiogram. Iv. Unusual Variations in the Qrs Complex during Labor.** *Am J Obstet Gynecol* 1965, **92**:1140-1148.
82. Lerman A, Zeiher AM: **Endothelial function: cardiac events.** *Circulation* 2005, **111**(3):363-368.

83. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK: **Postural tachycardia syndrome (POTS)**. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009, **20**(3):352-358.
84. Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT: **50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study**. *Am J Psychiatry* 1991, **148**(7):917-922.
85. Lupoglazoff JM, Berkane N, Denjoy I, Maillard G, Leheuzey MF, Mouren-Simeoni MC, Casasoprana A: **[Cardiac consequences of adolescent anorexia nervosa]**. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001, **94**(5):494-498.
86. Macias-Robles MD, Perez-Clemente AM, Macia-Bobes C, Alvarez-Rueda MA, Pozo-Nuevo S: **Prolonged QT interval in a man with anorexia nervosa**. *Int Arch Med* 2009, **2**(1):23.
87. Mars DR, Anderson NH, Riggall FC: **Anorexia nervosa: a disorder with severe acid-base derangements**. *South Med J* 1982, **75**(9):1038-1042.
88. Maruyama Y, Masaki N, Yoshimoto N: **Dyssynchrony during acute phase determined by real-time three-dimensional echocardiography predicts reverse cardiac remodeling and improved cardiac function after reperfusion therapy**. *J Cardiol* 2009, **54**(3):432-440.
89. Mazurak N, Enck P, Muth E, Teufel M, Zipfel S: **Heart rate variability as a measure of cardiac autonomic function in anorexia nervosa: A review of the literature**. *Eur Eat Disord Rev* 2010.
90. Meguid MM, Muscaritoli M: **Current uses of total parenteral nutrition**. *Am Fam Physician* 1993, **47**(2):383-394.
91. Melanson EL, Donahoo WT, Krantz MJ, Poirier P, Mehler PS: **Resting and ambulatory heart rate variability in chronic anorexia nervosa**. *Am J Cardiol* 2004, **94**(9):1217-1220.
92. Messing B, Bories C, Kunstlinger F, Bernier JJ: **Does total parenteral nutrition induce gallbladder sludge formation and lithiasis?** *Gastroenterology* 1983, **84**(5 Pt 1):1012-1019.
93. Mikhail MM, Waslien CI, Gabr MK, Mansour MM: **In vitro uptake of labeled amino acids by red blood cells of children with protein-calorie malnutrition**. *Am J Clin Nutr* 1975, **28**(3):233-237.
94. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A: **Medical findings in outpatients with anorexia nervosa**. *Arch Intern Med* 2005, **165**(5):561-566.
95. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, Herzog DB, Klibanski A: **Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls**. *Pediatrics* 2004, **114**(6):1574-1583.
96. Miyakoshi M, Ikeda T, Miwa Y, Sakaki K, Ishiguro H, Abe A, Tsukada T, Mera H, Yusu S, Yoshino H: **Quantitative assessment of cibenzoline administration for vagally mediated paroxysmal atrial fibrillation using frequency-domain heart rate variability analysis**. *J Cardiol* 2009, **54**(1):86-92.
97. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, Saleem A, Holmes C, Pechnik S, Sharabi Y: **Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation**. *Heart Rhythm* 2007, **4**(12):1523-1529.
98. Modan-Moses D, Stein D, Pariente C, Yaroslavsky A, Ram A, Faigin M, Loewenthal R, Yissachar E, Hemi R, Kanety H: **Modulation of adiponectin and**

- leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**(5):1843-1847.
99. Mont L, Castro J, Herreros B, Pare C, Azqueta M, Magrina J, Puig J, Toro J, Brugada J: **Reversibility of cardiac abnormalities in adolescents with anorexia nervosa after weight recovery.** *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003, **42**(7):808-813.
 100. Monteleone P: **New frontiers in endocrinology of eating disorders.** *Curr Top Behav Neurosci* 2011, **6**:189-208.
 101. Monteleone P, Castaldo E, Maj M: **Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders.** *Regul Pept* 2008, **149**(1-3):39-50.
 102. Monteleone P, DiLieto A, Castaldo E, Maj M: **Leptin functioning in eating disorders.** *CNS Spectr* 2004, **9**(7):523-529.
 103. Moyano D, Vilaseca MA, Artuch R, Lambruschini N: **Plasma amino acids in anorexia nervosa.** *Eur J Clin Nutr* 1998, **52**(9):684-689.
 104. Mráz MO, P.; Podracká, L.: **Flow-mediated dilatation (FMD)- ultrazvukové hodnotenie funkcie cievného endotelu v rizikových skupinách populácie.** *Česko- slov pediatrie* 2009, **64**(2):83-88.
 105. Muller TD, Perez-Tilve D, Tong J, Pfluger PT, Tschop MH: **Ghrelin and its potential in the treatment of eating/wasting disorders and cachexia.** *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010, **1**(2):159-167.
 106. Murialdo G, Casu M, Falchero M, Brugnolo A, Patrone V, Cerro PF, Ameri P, Andraghetti G, Briatore L, Copello F *et al*: **Alterations in the autonomic control of heart rate variability in patients with anorexia or bulimia nervosa: correlations between sympathovagal activity, clinical features, and leptin levels.** *J Endocrinol Invest* 2007, **30**(5):356-362.
 107. Nakai Y, Hamagaki S, Kato S, Seino Y, Takagi R, Kurimoto F: **Role of leptin in women with eating disorders.** *Int J Eat Disord* 1999, **26**(1):29-35.
 108. Navrátilová M: **Riziko refeeding syndromu u pacientek s mentální anorexií.** *Psychiatrie pro praxi* 2002, **2**:146-151.
 109. Nechanská B: **Health care about patients with diagnoses F50.0-F 50.9- eating disorders in psychiatric bed establishment in Czech Republic.** *ÚZIS* 2011, **60**:11.
 110. Nedvidkova J, Smitka K, Kopsky V, Hainer V: **Adiponectin, an adipocyte-derived protein.** *Physiol Res* 2005, **54**(2):133-140.
 111. Neumarker KJ: **Mortality and sudden death in anorexia nervosa.** *Int J Eat Disord* 1997, **21**(3):205-212.
 112. Nielsen S: **Epidemiology and mortality of eating disorders.** *Psychiatr Clin North Am* 2001, **24**(2):201-214, vii-viii.
 113. Nudel DB, Gootman N, Nussbaum MP, Shenker IR: **Altered exercise performance and abnormal sympathetic responses to exercise in patients with anorexia nervosa.** *J Pediatr* 1984, **105**(1):34-37.
 114. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G *et al*: **Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement.** *J Hypertens* 2005, **23**(4):697-701.
 115. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J: **Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and**

- sudden death after acute myocardial infarction.** *Am J Cardiol* 1991, **68**(5):434-439.
116. Ohlemeyer CL: **Adolescents' compliance with return visits for depot medroxyprogesterone initiation.** *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003, **16**(5):297-299.
117. Ohwada R, Hotta M, Kimura H, Takagi S, Matsuda N, Nomura K, Takano K: **Ampulla cardiomyopathy after hypoglycemia in three young female patients with anorexia nervosa.** *Intern Med* 2005, **44**(3):228-233.
118. Oka Y, Ito T, Matsumoto S, Suematsu H, Ogata E: **Mitral valve prolapse in patients with anorexia nervosa. Two-dimensional echocardiographic study.** *Jpn Heart J* 1987, **28**(6):873-882.
119. Olivares JL, Vazquez M, Fleta J, Moreno LA, Perez-Gonzalez JM, Bueno M: **Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration.** *Eur J Pediatr* 2005, **164**(6):383-386.
120. Ono T, Kasaoka S, Fujita M, Yamashita S, Kumagai K, Kaneda K, Tsuruta R, Maekawa T: **Complete recovery from severe myocardial dysfunction in a patient with anorexia nervosa.** *J Cardiol* 2009, **54**(3):480-484.
121. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A: **Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**(9):4588-4593.
122. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS: **A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007, **66**(4):557-564.
123. Oswiecimska J, Ziora K, Adamczyk P, Roczniak W, Pikiewicz-Koch A, Stojewska M, Dyduch A: **Effects of neuroendocrine changes on results of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in adolescent girls with anorexia nervosa.** *Neuro Endocrinol Lett* 2007, **28**(4):410-416.
124. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E *et al*: **Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog.** *Circ Res* 1986, **59**(2):178-193.
125. Paleček T, Linhart, A.: **Echokardiografické hodnocení diastolické funkce levé komory: co dokážeme v roce 2009.** *Cor et Vasa* 2009, **51**:11-12.
126. Palla B, Litt IF: **Medical complications of eating disorders in adolescents.** *Pediatrics* 1988, **81**(5):613-623.
127. Panagiotopoulos C, McCrindle BW, Hick K, Katzman DK: **Electrocardiographic findings in adolescents with eating disorders.** *Pediatrics* 2000, **105**(5):1100-1105.
128. Platisa MM, Gal V, Damjanovic S: **[Spectral analysis of heart period variability in anorexia nervosa].** *Vojnosanit Pregl* 2005, **62**(1):27-31.
129. Platisa MM, Nestorovic Z, Damjanovic S, Gal V: **Linear and non-linear heart rate variability measures in chronic and acute phase of anorexia nervosa.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2006, **26**(1):54-60.
130. Polito A, Fabbri A, Ferro-Luzzi A, Cuzzolaro M, Censi L, Ciarapica D, Fabbrini E, Giannini D: **Basal metabolic rate in anorexia nervosa: relation to body composition and leptin concentrations.** *Am J Clin Nutr* 2000, **71**(6):1495-1502.

131. Polli N, Blengino S, Moro M, Zappulli D, Scacchi M, Cavagnini F: **Pericardial effusion requiring pericardiocentesis in a girl with anorexia nervosa.** *Int J Eat Disord* 2006, **39**(7):609-611.
132. Portilla MG: **Bradycardia: an important physical finding in anorexia nervosa.** *J Ark Med Soc* 2011, **107**(10):206-208.
133. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, Markin RS: **Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition.** *Gastroenterology* 1993, **104**(1):286-301.
134. Ramacciotti CE, Coli E, Biadi O, Dell'Osso L: **Silent pericardial effusion in a sample of anorexic patients.** *Eat Weight Disord* 2003, **8**(1):68-71.
135. Rautou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrech D, Ogier-Denis E, Bedossa P, Valla D, Durand F: **Acute liver cell damage in patients with anorexia nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy.** *Gastroenterology* 2008, **135**(3):840-848, 848 e841-843.
136. Ravaldi C, Vannacci A, Ricca V: **[Cardiac complications of anorexia nervosa].** *Recenti Prog Med* 2003, **94**(6):267-270.
137. Rickenlund A, Eriksson MJ, Schenck-Gustafsson K, Hirschberg AL: **Amenorrhea in female athletes is associated with endothelial dysfunction and unfavorable lipid profile.** *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90**(3):1354-1359.
138. Rigaud D, Tallonneau I, Verges B: **Hypercholesterolaemia in anorexia nervosa: frequency and changes during refeeding.** *Diabetes Metab* 2009, **35**(1):57-63.
139. Roche F, Barthelemy JC, Garet M, Costes F, Pichot V, Duverney D, Kadem M, Millot L, Estour B: **Chronotropic incompetence to exercise separates low body weight from established anorexia nervosa.** *Clin Physiol Funct Imaging* 2004, **24**(5):270-275.
140. Roche F, Barthelemy JC, Mayaud N, Pichot V, Duverney D, Germain N, Lang F, Estour B: **Refeeding normalizes the QT rate dependence of female anorexic patients.** *Am J Cardiol* 2005, **95**(2):277-280.
141. Roche F, Estour B, Kadem M, Millot L, Pichot V, Duverney D, Gaspoz JM, Barthelemy JC: **Alteration of the QT rate dependence in anorexia nervosa.** *Pacing Clin Electrophysiol* 2004, **27**(8):1099-1104.
142. Rock C, Cuuran, C. : **Nutritional disorders of Anorexia Nervosa.** *International Journal of Eating Disorders* 1994, **15**(March):165.
143. Romano C, Chinali M, Pasanisi F, Greco R, Celentano A, Rocco A, Palmieri V, Signorini A, Contaldo F, de Simone G: **Reduced hemodynamic load and cardiac hypotrophy in patients with anorexia nervosa.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(2):308-312.
144. Rowland T, Koenigs L, Miller N: **Myocardial performance during maximal exercise in adolescents with anorexia nervosa.** *J Sports Med Phys Fitness* 2003, **43**(2):202-208.
145. Schnell GB, Robertson A, Houston D, Malley L, Anderson TJ: **Impaired brachial artery endothelial function is not predicted by elevated triglycerides.** *J Am Coll Cardiol* 1999, **33**(7):2038-2043.
146. Schocken DD, Holloway JD, Powers PS: **Weight loss and the heart. Effects of anorexia nervosa and starvation.** *Arch Intern Med* 1989, **149**(4):877-881.
147. Shamim T, Golden NH, Arden M, Filiberto L, Shenker IR: **Resolution of vital sign instability: an objective measure of medical stability in anorexia nervosa.** *J Adolesc Health* 2003, **32**(1):73-77.

148. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, Forrester J, Silver B, Bairey Merz CN: **Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease.** *Circulation* 2000, **102**(19):2353-2358.
149. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, Boden-Albala B, Sacco R, Homma S: **The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort.** *Atherosclerosis* 2007, **192**(1):197-203.
150. Simonson E, Henschel A, Keys A: **The electrocardiogram of man in semistarvation and subsequent rehabilitation.** *Am Heart J* 1948, **35**(4):584-602.
151. Snyderman SE, Holt LE, Jr., Norton PM, Phansalkar SV: **Protein requirement of the premature infant. II. Influence of protein intake on free amino acid content of plasma and red blood cells.** *Am J Clin Nutr* 1970, **23**(7):890-895.
152. Sobotka L: **Vliv malnutrice na průběh akutního onemocnění gerontologického nemocného.** *Čes Ger Rev* 2003, **1**:32-35.
153. Sobotka L, Allison, PS., Furst, P., Meier, R., Pertkiewitz, M., Soeters, P.: *Basics in Clinical Nutrition*. 3 edition. Prague: Galén; 2004.
154. Sorensen KE, Dorup I, Hermann AP, Mosekilde L: **Combined hormone replacement therapy does not protect women against the age-related decline in endothelium-dependent vasomotor function.** *Circulation* 1998, **97**(13):1234-1238.
155. Steinhausen HC: **The outcome of anorexia nervosa in the 20th century.** *Am J Psychiatry* 2002, **159**(8):1284-1293.
156. Stoving RK, Veldhuis JD, Flyvbjerg A, Vinten J, Hangaard J, Koldkjaer OG, Kristiansen J, Hagen C: **Jointly amplified basal and pulsatile growth hormone (GH) secretion and increased process irregularity in women with anorexia nervosa: indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-insulin-like growth factor I axis.** *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84**(6):2056-2063.
157. Sugden JA, Davies JJ, Witham MD, Morris AD, Struthers AD: **Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels.** *Diabet Med* 2008, **25**(3):320-325.
158. Sullivan PF: **Mortality in anorexia nervosa.** *Am J Psychiatry* 1995, **152**(7):1073-1074.
159. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G: **Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice.** *Circ Res* 1999, **85**(3):288-293.
160. Svačina Š: *Klinická dietologie* Prague Grada; 2008.
161. Swenne I: **Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: electrocardiographic changes during the early phase of refeeding.** *Acta Paediatr* 2000, **89**(4):447-452.
162. Takase B, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, Kurita A: **Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans.** *Clin Cardiol* 2004, **27**(4):223-227.
163. Takeda N, Maemura K: **Circadian clock and cardiovascular disease.** *J Cardiol* 2011, **57**(3):249-256.
164. Tolle V, Kadem M, Bluet-Pajot MT, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F *et al*: **Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women.** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(1):109-116.

165. Ulger Z, Gurses D, Ozyurek AR, Arikan C, Levent E, Aydogdu S: **Follow-up of cardiac abnormalities in female adolescents with anorexia nervosa after refeeding.** *Acta Cardiol* 2006, **61**(1):43-49.
166. Vahedi K, Atlan P, Joly F, Le Brun A, Evard D, Perennec V, Roux-Haguenau D, Bereziat G, Messing B: **A 3-month double-blind randomised study comparing an olive oil- with a soyabean oil-based intravenous lipid emulsion in home parenteral nutrition patients.** *Br J Nutr* 2005, **94**(6):909-916.
167. Van Binsbergen CJ, Odink J, Van den Berg H, Koppeschaar H, Coelingh Bennink HJ: **Nutritional status in anorexia nervosa: clinical chemistry, vitamins, iron and zinc.** *Eur J Clin Nutr* 1988, **42**(11):929-937.
168. Vanderdonckt O, Lambert M, Montero MC, Boland B, Brohet C: **The 12-lead electrocardiogram in anorexia nervosa: A report of 2 cases followed by a retrospective study.** *J Electrocardiol* 2001, **34**(3):233-242.
169. Vazquez M, Olivares JL, Fleta J, Lacambra I, Gonzalez M: **[Cardiac disorders in young women with anorexia nervosa].** *Rev Esp Cardiol* 2003, **56**(7):669-673.
170. Vigo DE, Castro MN, Dorpinghaus A, Weidema H, Cardinali DP, Siri LN, Rovira B, Fahrer RD, Nogues M, Leiguarda RC *et al*: **Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders.** *World J Biol Psychiatry* 2008, **9**(3):183-189.
171. Viridis A, Pinto S, Versari D, Salvetti G, Bernini G, Fruzzetti F, Genazzani AR, Taddei S, Salvetti A: **Effect of oral contraceptives on endothelial function in the peripheral microcirculation of healthy women.** *J Hypertens* 2003, **21**(12):2275-2280.
172. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD: **Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects.** *Am J Cardiol* 1997, **79**(3):350-354.
173. von Kanel R, Barth J, Kohls S, Saner H, Znoj H, Saner G, Schmid JP: **Heart rate recovery after exercise in chronic heart failure: role of vital exhaustion and type D personality.** *J Cardiol* 2009, **53**(2):248-256.
174. Whitehead RG, Dean RF: **Serum Amino Acids in Kwashiorkor. Ii. An Abbreviated Method of Estimation and Its Application.** *Am J Clin Nutr* 1964, **14**:320-330.
175. Wilfley D, Bishop, ME., Wilson, GT., Agras, WS.: **Classification of eating disorders: toward DSM-V.** *International journal of eating disorders* 2007, **40**(Nov):123-129.
176. Wilfley DE, Bishop ME, Wilson GT, Agras WS: **Classification of eating disorders: toward DSM-V.** *Int J Eat Disord* 2007, **40** Suppl:S123-129.
177. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS: **Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries.** *Circulation* 1990, **81**(5):1680-1687.
178. Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff PA: **Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle.** *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86**(11):5389-5395.
179. Winston AP: **The clinical biochemistry of anorexia nervosa.** *Ann Clin Biochem* 2012, **49**(Pt 2):132-143.
180. Wu Y, Nozaki T, Inamitsu T, Kubo C: **Physical and psychological factors influencing heart rate variability in anorexia nervosa.** *Eat Weight Disord* 2004, **9**(4):296-299.
181. Xiang GD, He YS, Zhao LS, Hou J, Yue L, Xiang HJ: **Impairment of endothelium-dependent arterial dilation in Hashimoto's thyroiditis patients with euthyroidism.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006, **64**(6):698-702.

182. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herrington DM: **Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis.** *Circulation* 2009, **120**(6):502-509.
183. Yi CX, Heppner K, Tschop MH: **Ghrelin in eating disorders.** *Mol Cell Endocrinol* 2011, **340**(1):29-34.
184. Young JK: **Anorexia nervosa and estrogen: current status of the hypothesis.** *Neurosci Biobehav Rev* 2010, **34**(8):1195-1200.
185. Young VR, Wayler A, Garza C, Steinke FH, Murray E, Rand WM, Scrimshaw NS: **A long-term metabolic balance study in young men to assess the nutritional quality of an isolated soy protein and beef proteins.** *Am J Clin Nutr* 1984, **39**(1):8-15.