

Lengdevekst ved anorexia nervosa

5.årsoppgave i Stadium IV - medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø

Synnøve G Mortensen
MK07

Veiledere:
Stein Inge Fandrem, Seksjonsoverlege, Regionalt senter for
spiseforstyrrelser, BUPA, UNN.
Siv Kvernmo, Professor, IKM.

17.05.2012

Innhold

Innhold	2
Sammendrag	3
Innledning	4
Litteraturvurdering	5
Forekomst av AN blant barn og unge	6
GH, IGF-1 og lengdevekst av knokler	6
Skjelettutvikling ved pubertet.....	7
Beregning av skjelettalder og voksenhøyde	9
Endokrinologiske karakteristika ved AN	10
Forsinket skjelettalder (BA) ved anorexia nervosa (AN).....	11
Innhentningsvekst	11
Tap av genetisk lengdevekstpotensial	12
Full innhentningsvekst	14
Lengdevekst hos gutter.....	15
Andre årsaker til lav voksenhøyde.....	17
Konklusjon	18
Referanser	19

Sammendrag

Bakgrunn:

Normal pubertetsutvikling krever god ernæringsstatus og normale hormonelle forhold. Ved anorexia nervosa (AN) sees en rekke endokrine adaptasjonsresponser sekundært til sult, bl.a. hypogonadotrop hypogonadisme og en karakteristisk, høy GH-sekresjon med perifer GH-resistans og medfølgende lav produksjon av IGF-1 i lever og annet vev. Det er observert at mange som behandles for AN er små for alderen og forblir lave etter tilfriskning. Dette kan skyldes at den dysfunksjonelle reguleringen i gonade- og GH-IGF-1-aksene rammer det genetisk bestemte lengdevekstpotensialet gjennom forsinket eller avbrutt pubertetsmodning. Resultatet kan bli lavere voksehøyde enn forventet.

Materiale og metode:

Opgaven er en litteraturstudie basert på artikkelsøk i PubMed. Bakgrunnsinformasjon er hentet fra lærebøker i fysiologi og ernæringslære.

Resultater/fortolkning:

Alvorlig underernæring vil påvirke lineær vekst i barne- og ungdomsalder og vekstarrest er relatert til lavt kaloriinntak. Om resultatet blir permanent høydetap eller ikke ser ut til å avhenge av tidspunkt for sykdomsdebut i forhold til pubertal vekstspurt og epifyseskivefusjon, samt alvorlighetsgrad og varighet av sykdom. Reernæring reaktiverer skjelettmodningsmekanismene, og forutsatt at tilvekstpotensialet fremdeles er til stede, kan genetisk mål høyde nås gjennom innhentningsvekst. De patofysiologiske mekanismene bak trenert pubertet og veksthemming er komplekse og ikke fullt klarlagte, men hovedfaktorene er mangel på kjønnshormoner, endringer i GH-IGF-1-aksen, hypothyreodisme og hyperkortisolisme. Grad og varighet av underernæring samsvarer med senere konsekvenser. I tillegg ser det ut til at menn rammes fysisk hardere enn kvinner med tilsvarende sykdomsgrad. Høyde er ellers et polygenetisk trekk som resulterer i ulik fenotype alt etter genenes samspill og hvordan de

påvirkes av andre faktorer. Det savnes større studier med klart skille mellom pre- og postmenarkeale deltakere, på yngre barn og gutter, samt på det genetiske aspektet ved AN.

Innledning

Anorexia nervosa (AN) er en alvorlig sykdom karakterisert av forstyrrelser i kroppsbildet, selvpåført lavt kaloriinntak, vekttap/manglende forventet vektoppgang og fysiske adaptasjonsresponser sekundært til sult [1].

Spiseforstyrrelser debuterer gjerne i tenårene [2] og 90 % diagnostiseres før fylte 25 år [3]. AN og anorexia-lignende sykdom er den vanligste formen for spiseforstyrrelse hos barn og yngre ungdom, hvor 80 % plasseres i denne kategorien [4]. Kroppens energikonserveringsmekanismer resulterer i en rekke endokrine manifestasjoner og virker bl.a. negativt inn på hypofyse-, tyreidea- og binyrefunksjon, samt utvikling av gonader og skjelett [5].

Vekst og utvikling er avhengig av adekvat ernæring og normale hormonelle forhold. Det er derfor svært ugunstig at AN ofte debuterer i en kraftig vekstfase og voksende individer løper en høy risiko for

malnutrisjonsrelaterte somatiske komplikasjoner som kan forstyrre normalutviklingen [6]. De fleste endokrinopatier og konsekvenser av disse reverseres ved reernæring [5], hvilket medfører at barn og unge har god

prognose dersom normalvekt oppnås i løpet av noen år [6]. Det ser likevel

ut til at komplikasjoner i forhold til skjelett- og pubertetsutvikling ikke nødvendigvis er fullstendig reversible dersom AN debuterer før pubertet

eller på et vulnerabelt tidspunkt i forløpet [1, 5, 7, 8]. I tillegg kan det ta mange år å bli frisk av AN og det er vist at varighet av sykdom er en av

hovedrisikofaktorene for permanente defekter i pubertets- og

skjelettutviklingen [1, 6, 9, 10]. Manglende høydetilvekst ved AN og lav høyde som voksen er registrert blant både hospitaliserte og polikliniske pasienter [6-8, 10-13] og funnet har trolig sammenheng med

hypogonadisme og forstyrrelser relatert til sekresjon og funksjon av

veksthormon (GH) [1, 5, 9, 10, 13, 14]. Motsatt er det også vist at AN *ikke* påvirker voksehøyde da kroppen via innhentningsvekst ved reernæring kan

ta seg inn og vokse videre til genetisk satt mål høyde [9-11, 13, 15, 16]. Dette reflekterer kroppens fleksibilitet og evne til å tåle underernæring en viss tid. Oppgaven vil se på hvordan AN i årene rundt pubertetsdebut kan påvirke skjelettets lengdevekst og høyden som voksen, samt hovedfaktorene bak et tapt eller bevart lengdevekstpotensial.

Litteraturvurdering

Oppgaven er basert på artikkelsøk i PubMed med søkeordet *anorexia nervosa* i kombinasjon med *growth and development*, *adolescent*, *puberty*, *body height* og *treatment outcome*. Artikkelutvalget er silt ut fra en større mengde gjennomleste treff og er, med noen unntak, begrenset til nordiske og engelskspråklige artikler fra 2000 til 2011. Hovedandelen i utvalget er originalartikler med observasjonelle prospektive design som omhandler pubertetsutvikling og skjelettets lengdevekst ved anorexia, samt reversibilitet av anorexiarelaterte konsekvenser mtp. lengdevekst. I tillegg kommer enkelte tverrsnittstudier med interessante funn og noen retrospektivt baserte studier hvor andre design ikke er tilgjengelig. De utvalgte artiklene er publisert i vitenskapelige tidsskrifter med høy internasjonal prestisje, bl.a. "*British Journal of Psychiatry*", "*International Journal of Eating Disorders*" og "*Pediatrics*" m.fl. Ellers er det benyttet et par oversiktsartikler fra "*Läkartidningen*", tidsskriftet for Sveriges Läkarförbund, da det er gjort mye god forskning på spiseforstyrrelser i Sverige de siste årene. Bakgrunnsinformasjon om basal fysiologi og endokrinologi ved barndomsvekst, pubertet og underernæring er hentet fra nyeste utgaver av Guytons "*Textbook of Medical Physiology*" og forlaget Elseviers flerbindsverk "*Encyclopedia of Human Nutrition*", samt Legeforeningens og Helsedirektoratets nettsider. Som supplement har jeg ellers benyttet enkelte forelesninger gitt i pediatri for MED 400 ved Universitetet i Tromsø. På tross av lite tilgjengelig materiale på gutter, har jeg valgt å inkludere begge kjønn for å illustrere poenget omkring kjønnsbundet effekt av spiseforstyrrelser.

Forekomst av AN blant barn og unge

Anorexia nervosa har høyest insidens i tenårene, hvor det blant vestlige piker er rapportert en topp mellom 13-15 år [3, 17] eller 15-19 år [2] og en bimodal topp ved 14 og 18 år [9]. Fra Sverige er det funnet at 1 % av kvinner og 0,1 % av menn diagnostiseres med AN før fylte 18 år [17]. Anslagsvis er prevalensen blant unge kvinner nå rundt 0,3 % [2, 18]. Totalt sett har forekomsten av AN har vært stabil de siste tiårene [19], men det er sett en relativt hyppigere forekomst i de yngste gruppene med tenåringer [20, 21] og blant menn. Sistnevnte utgjør anslagsvis 10 % av rammede [14]. AN er også kjent hos barn. Blant prepubertale sees en prevalens på 0-0,7 %, avhengig av studiemateriale [19]. I Storbritannia angis gjennomsnittlig insidens blant barn <13 år å være 1.09/100 000 personår, hvor forekomsten akkumuleres med alder [4]. I dette materialet anslås 12 % å være gutter.

GH, IGF-1 og lengdevekst av knokler

GH og IGF-1¹ er viktige regulatorer for beinhomeostase gjennom hele livet [22]. Hos barn og unge er disse faktorene essensielle for longitudinell beinvekst, skjelettmodning og beinmassedeponering [23]. GH er et hypofysehormon som reguleres sentralt via GHRH² og somatostatin, som hhv. øker og hemmer produksjon. GH vil også hemmes av negativ tilbakekobling fra IGF-1 og kortisol, mens kjønnshormoner, tyreoidhormoner og GI-peptidet ghrelin øker dannelsen [23]. GH kan virke direkte på vev og gir vekst i seg selv, men det meste av effekten går indirekte via IGF-1 [23]. Hovedmengden IGF-1 syntetiseres i lever i respons på GH og frigis som et systemisk hormon. I tillegg produseres også mye i perifere vev hvor det virker som en lokal vekstfaktor. Lengdevekst av rørknokler skjer ved endochondral ossifikasjon i epifyseskivene, en prosess der nydannet brusk vaskulariseres og remodelleres til beinrabekler [24].

¹ Insuline-like Growth Factor 1. Produseres hovedsakelig av lever i respons på GH. Epifysebrusk, muskel, tarm, ovarier, livmor og testikler kan også produsere IGF-1 lokalt under påvirkning av GH.

² Growth Hormone Releasing Hormone. Produseres i hypotalamus og sekreses via portåresystemet til hypofysens forlapp.

GH gir direkte proliferasjon av prechondrocytter, mens det øker differensieringen av disse til chondrocytter og osteoblaster, samt beinformasjon, via IGF-1 [10, 23]. Ved pubertetsdebut vil også kjønnshormonene bidra positivt til vekst og modning i epifyseskivene, men GH og IGF-1 ansees uansett som de viktigste pådriverne for selve lengdeforøkningen [22].

Hormonal control of Pubertal Growth Spurt

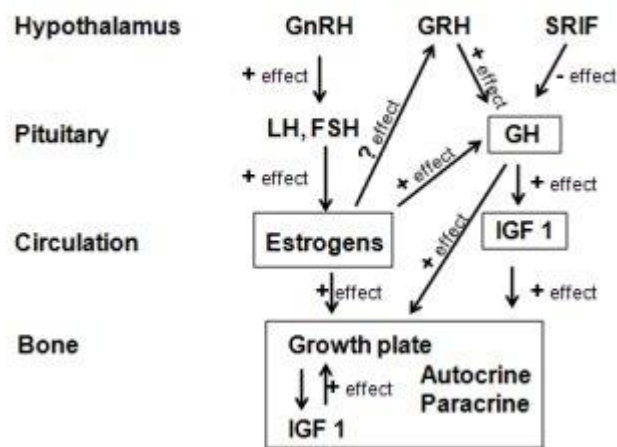


Fig. 1: Vekst- og kjønnshormonaksens innvirkning på pubertal lengdevekstspurt. GRH= growth hormone releasing hormone, SRIF= somatostatin, GnRH= gonadotropinreleasing hormone, LH= luteiniserende hormon, FSH = follikkelstimulerende hormon. LH/FSH utgjør gonadotropinene og sørger for kjønnshormonproduksjon i gonadene. Kilde: <http://www.childhealth-explanation.com/growthspurt.html>

Skjelettutvikling ved pubertet

Normal pubertetsutvikling består av en rekke fastlagte, sekvensielle hendelser, hvor de to sentrale hendelsene i skjelettet den pubertale lengdevekstspurten (PVH³) og en markert økning i beinmasseakkumulering [9]. Lengde- og dimensjonsøkningen henger tett sammen med utviklingen av gonadene og følgende økning i kjønnshormonproduksjon [15]. Dette medfører at stadiene i skjelettmodningen kan estimeres ut fra ytre kjønnskaraktistika, som ofte deles i ulike modningsnivå etter Tanners

³ Peak Velocity Height. Tidspunkt for raskeste lengdevekst i løpet av puberteten.

tabell [25]. Alder skal normalt samsvare med aktuelle Tanner-stadium, og tidspunkt for de ulike Tanner-stadiene sammenfaller med gitte hendelser i skjelettutviklingen, dvs. skjelettalderen (BA). Eksempelvis vil BA uttrykkes gjennom tidspunkt for PVH, epifyseskivefusjon og maksimal beinmineraltetthet (PBM⁴). BA er vanligvis lik kronologisk alder (CA) \pm 1 år. Skjelettets utviklingsstatus i forhold til alder kan derfor også vurderes ut fra rgt. bilder. Lengdevekstspurt inntreffer like etter pubertetsdebut hos begge kjønn, ellers er det visse kjønnsbetingede forskjeller i modningen. PVH kommer relativt tidlig hos jenter, rundt Tanner-stadium tre [9], og menarke følger et år etter [26]. Lengdeveksten terminerer så et år postmenarkealt [25]. Epifyseskivefusjon sammenfaller med 15 års BA⁵, hvor 99 % har nådd sin voksehøyde og resterende lengdevekstpotensial er 1 % [14, 27]. Hos gutter inntreffer PVH ved Tanner-stadium fire og korrelerer med en rask økning i testosteronproduksjon [9]. Her finnes ikke et merkeparameter tilsvarende menarke, men lengdevekstperioden vedvarer to år mer enn hos jenter og epifyseskivefusjon skjer ved 17 års BA [14]. Terminering av lengdevekst skjer på bakgrunn av suksessiv økning i kjønnshormonproduksjon, hvor høye nivåer av østrogener i slutten av pubertetsforløpet ferdigmodner skjelettet og lukker epifyseskivene hos begge kjønn⁶ [9].

⁴ Peak Bone Mass. Potensielt høyest mulig oppnåelige beintetthet på et gitt sted i skjelettet. Under optimale forhold en genetisk bestemt masse.

⁵ Tilsvarende CA på 16 år.

⁶ Hos gutter konverteres testosteron til østradiol i perifert vev.

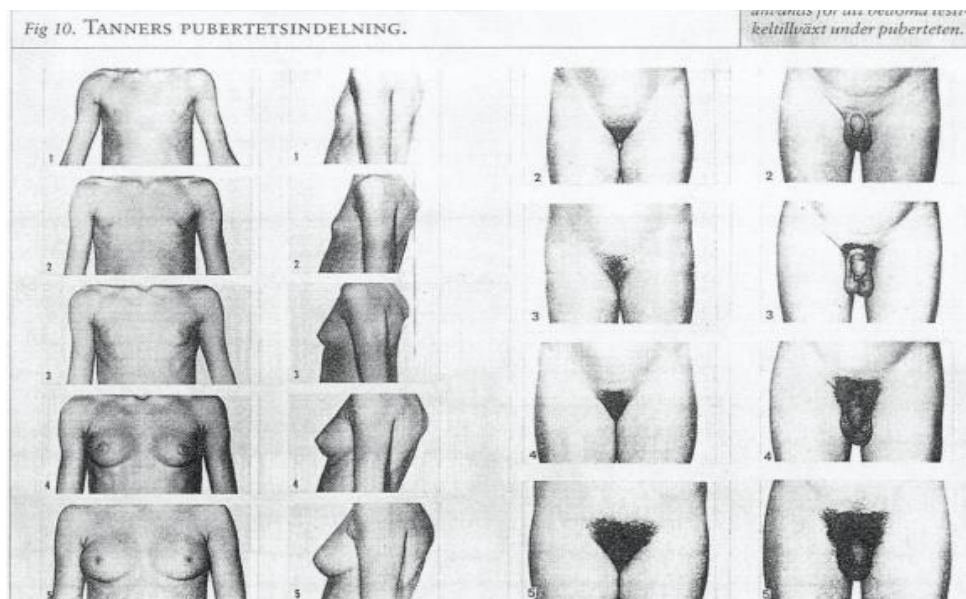


Fig. 2: Tanners tabell for jenter og gutter. Tabellen ble utarbeidet tidlig på 60-tallet av J. M Tanner og graderer kjønnsbehåring, brystvekst og testikkelvekst fra 1-5. Kilde: Trond Markestad. *Klinisk pediatri*, Bergen. Fagbokforlaget, 2003: 21.

Beregning av skjelettalder og voksenhøyde

Genetisk bestemt lengdepotensial kan anslås ved å bruke foreldrenes gjennomsnittshøyde og korrigere denne for høydeforskjellen mellom kjønnene. Denne korrigert medioparentalhøyden er den vanligste måten å beregne genetisk mål høyde på, både i klinikken og i forskning [28]. Ellers estimeres sluthøyde ved å sammenholde CA, aktuell målt høyde og BA. I Norge vurderes skjelettalder vanligvis ut fra røntgenbilde av hånd og håndledd som sammenlignes med standardbilder for hver BA i Greulich og Pyles røntgenatlas [27]. Sluthøyden fastslås deretter ved hjelp av standardiserte statistikkstabeller⁷ som estimerer resterende høydevekst ved en viss BA. Det er utarbeidet kjønns spesifikke tabeller grunnet ulik pubertetstiming hos kjønnene. Det må tas med i vurderingen at prediksjon av voksenhøyde gir usikre tall, spesielt der høyde eller pubertetsforløp avviker fra normalen [29].

Korrigert medioparentalhøyde:

Gutter: $((\text{fars høyde} + \text{mors høyde})/2) + 6,5 \text{ cm}$

Jenter: $((\text{mors høyde} + \text{fars høyde})/2) - 6,5 \text{ cm}$

Boks 1: Formel for beregning av sluttøyde hos barn, basert på foreldrenes høyde. Metoden ble introdusert av JM Tanner *et al.* i 1970 [30]. Man vil med 95 % sannsynlighet komme ut med en sluttøyde på ± 9 cm eller ± 10 cm fra estimert verdi for hhv. gutter og jenter (± 2 SDS) [31].

Endokrinologiske karakteristika ved AN

For å utnytte medfødt vekstpotensial forutsettes god ernæring, normale hormonelle forhold og adekvat vektoppgang. Sult minimerer kroppens mulighet til å forbruke energi ved å senke tyroidea- og binyreaktivitet, endre forholdene i GH-IGF-1 aksen og skru av gonadeaksen [13]. Disse sekundære adaptasjonsresponsene kan ha stor konsekvens for normal lineær vekstutvikling [5]. Endringene i GH-IGF-1-aksen skiller AN fra andre underernæringsstilstander, hvor man ser lave nivåer av både GH og IGF-1 [32]. På endokrint nivå vil adaptasjonsmekanismene medføre at det ved AN foreligger en karakteristisk, høy GH-sekresjon med perifer GH-resistans og medfølgende lav produksjon av IGF-1 i lever og annet vev [5, 7, 10, 32, 33]. Dette ble ganske tidlig registrert i form av svært høy S-GH med samtidig klinisk GH-mangel hos jenter med AN [7]. Diskrepansen i aksen ser ut til å stamme fra en særegen anorexiemediert forstyrrelse i GH-sekresjonen. AN kan slik karakteriseres av sterk kalori restriksjon og inadekvat IGF-1-produksjon, en kombinasjon som taler for veksthemming. På en annen side er AN samtidig assosiert med hypogonadotrop hypogonadisme og hypersekresjon av GH. Manglende kjønnshormonproduksjon forsinker skjelettmodning og epifysefusjon, hvilket muliggjør en lengdevekstperiode ut over normalt. I denne sammenhengen er det vurdert om GH kan virke direkte i åpne epifyseskiver og gi lengdevekst uavhengig av IGF-1 [1, 10]. Teorien åpner for at vekstpotensialet kan bevares godt ved anorektisk underernæring og at genetisk høydepotensial, og eventuelt vekst ut over forventet, oppnås ved reernæring. Hypotesen er likevel avkreftet da høy S-GH er vist å gi signifikant lengdevekst hos kontroller, men ikke ved AN [10]. Dette indikerer ervervet GH-resistans også i epifyseskiver. Det er

ellers vist manglende produksjon av beindannelsesmarkører i respons på GH ved AN [32], noe som uttrykker manglende anabol beinvevsaktivitet.

Forsinket skjelettalder (BA) ved anorexia nervosa (AN)

De pubertale hendelsene i skjelettet er konsekvenser av den tidlige pubertetens økende kjønnshormonproduksjon og følgende stigning i GH- og IGF-1 [9]. Skjelettmodningen er derfor tett knyttet til menarke i et normalt pubertetsforløp. PVH forespeiler menarke og menarkes tilhørende økning i østrogennivå modner skjelettet og gir etter hvert epifysefusjon. Ved AN vil alle hendelsene i pubertetssekvensen forskyves fremover i tid som konsekvens av utilstrekkelig vektoppgang og endret hormonmiljø.

Hypogonadisme trenerer puberteten og impliserer et umodent skjelett; BA<CA målt ved rgt. håndledd er derfor et vanlig funn ved AN [1, 10, 14, 15]. Lav ratio mellom BA/CA er vist å ha invers korrelasjon med sykdomsvarighet, samt positiv korrelasjon med bl.a. markører for ernæringsstatus, KMI og fettmasse [1]. Forsinket BA observeres også klinisk i form av lav og mangelfull høydetilvekst og vekstspurt [7, 8, 11, 14-16]. Hos prepubertale med AN er det er sett at PVH og menarke inntreffer henholdsvis 1-2 år og 2-3 år senere enn hos friske, jevnaldrende [8, 15], samt at menarke er 2-3 år forsinket i forhold til mødrenes alder ved menarke [13]. Det er også registrert at 94 % av premenarkeale med AN var over gjennomsnittsalder ved menarke, mens tilsvarende tall hos friske kontroller var 28 % [1]. Ellers er det vist korrelasjon mellom østrogen- og IGF-1 nivå hos jenter med AN [1], hvilket gjenspeiler underernæringens innvirkning på pubertetsutvikling og fertilitet.

Innhentningsvekst

Det er vanskelig å konkludere omkring prognosen ved AN-relatert vekstarrest siden studier har vist både kortvoksthet [7, 8, 11, 12, 14, 16, 34], normal voksenhøyde [9, 10, 13, 15] og høyere enn forventet [1, 13]. Det finnes en rekke studier, men mange er små, det benyttes heterogene studiepopulasjoner og ulik oppfølgingstid, samt at det i retrospektive design kan mangle en del premorbide data [14]. Det savnes også studier

med klart skille mellom pre- og postmenarkeale, på yngre barn og gutter. I tillegg er AN en svært individuell sykdom som ut fra den enkeltes fysiske og psykiske konstellasjon vil påvirke prognosen ulikt. Det er ikke mulig å forutse hva den enkeltes kropp vil tåle. På tross av overnevnte kan det likevel trekkes en del generelle, logiske konklusjoner omkring risiko for varig kortvoksthet etter AN i barne- og ungdomsårene. Fysiologisk sett vil underernæring deprivere kroppen for energi og vekstsubstrater. Det er konsensus om at alvorlig underernæring vil påvirke lineær vekst i barne- og ungdomsalder [5, 7, 9, 10, 14, 34], at vekstarrest er relatert til lavt kaloriinntak og at reernæring reaktiverer skjelettmodningsmekanismene [8, 16, 34]. Nøkkelen til tapt eller bevart vekstpotensial ser ut til å avhenge av tidspunkt for sykdomsdebut i forhold til PVH og epifyseskivefusjon, alvorlighetsgrad og varighet av sykdom [9]. Som mål på alvorlighetsgrad benyttes bl.a. KMI [9, 12, 14], S-IGF-1⁸ [1, 10] og hospitalisering [13], hvor lav KMI, lav S-IGF-1 og langvarig sykehusopphold predikerer lav høyde.

Tap av genetisk lengdevekstpotensial

De fleste studiene som konkluderer med negativt vekstavvik er relativt små og ofte utført på en alvorlig syk populasjon. Eksempelvis har Russell vist at kun 2 av 20 premenarkeale jenter med AN nådde 50-prosentilen (P50) eller mer etter sykdomsdebut 9-14 år gamle og gjennomsnittlig oppfølgingstid⁹ på 9,5 år [11]. 12 av disse falt til en vekt ≤ 30 kg i løpet av akutfasen¹⁰. 7 av deltakerne ≤ 16 år viste innhentningsvekst, de fleste suboptimal, ved reernæring. Også Nussbaum et al. viste, basert på tidligere vekstdata og målt voksenhøyde, at 76 % kom ut med voksenhøyde $< P50$ [7]. Studien inkluderte 85 jenter med gjennomsnittlig debutalder på 14,6 år, symptomvarighet på 12,8 md. og vekttap opptil 25 % av totalvekt. Det ble funnet forsinket og suboptimal PVH under sykdomsforløpet, samt registrert tendens til innhentning ved ernæringsbehandling, uten at denne var

⁸ Benyttes også som markør for ernæringsstatus. Serumkonsentrasjon forteller noe om vekstmulighet.

⁹ Oppfølgingsstart ble satt til tidspunkt for sykdomsdebut.

¹⁰ Enkelte fordi de var under normal ungdomsvekt og – høyde i utgangspunktet.

tilstrekkelig for å nå målhøyde. Det må bemerkes at i denne populasjonen var 80 % postmenarkeale ved sykdomsdebut. Forfatteren konkluderte med at underernæring her ikke kunne være ansvarlig for observerte høydedefisitt, da PVH inntreffer året før menarke og deltakerne var så godt som utviklet ved sykdomsdebut. Dette forklarer også liten innhentningsvekst. Funnet vil bli tatt opp igjen senere i oppgaven. En av de bedre studiene som evaluerer vekst hos premenarkeale med AN er gjort av Lantzouni et al. i 2002 [8]. Her ble 16 jenter delt i en umoden og en moden gruppe¹¹ og vekstmål innhentet jevnlig til og med 1 år etter menarke. Dette gav gjennomsnittlig oppfølgingstid på 4,6 år. Gjennomsnittlig debutalder og symptomvarighet i de to gruppene var henholdsvis 11,7 og 8,2 md. og 13,5 og 12 md. 12 deltakere lå under forventet høyde ved studiestart og baseline KMI var 14,5 kg/m². Ernæringsstabilisering akselererte lengdevekst og gav signifikant økning i høydeprosentil hos umodne, på tross av at PVH kom 2 år senere og gav mindre tilvekst enn i kontrollgruppen. Hos de eldste forekom ikke signifikant innhentningsvekst. 13 av 16 nådde ikke beregnet målhøyde¹². De yngste ble i gjennomsnitt 3 cm lavere enn beregnet, mens de eldste tapte 5 cm. Samlet sett oppnådde deltakerne 97 % av forventet høyde. Forfatterne bemerket at vekstmønsteret og resultatet etter reernæring lignet det som sees ved konstitusjonelt forsinket pubertet, samt at et større sykdomsromfang trolig vil resultere i mer alvorlig veksthemming og i ytterste konsekvens permanent vekstarrest. Nevnte studier illustrerer en av de tre mulighetene ved AN under vekst; Sult senker lineær veksthastighet mer enn skelettmodningen og resulterer i epifyseskivefusjon før tilstrekkelig innhenting har skjedd¹³. Dette utfallet er sannsynlig ved debut før PVH, langvarig sykdom med persisterende lav vekt, lavt IGF-1- og kjønnsormonnivå. Høydevekstforsinkelsen overstiger den mulige innhentningshastigheten og forskjellen øker med varighet av sykdom [9] eller aldersprogresjon uten vektoppgang [6]. Jo eldre man blir før vekten

¹¹ Hhv. Tanner std. 1-2 og Tanner std. 3 og mer.

¹² Beregnet ut fra medioparentalhøyde.

¹³ Modning i epifyseskivene skjer på tross av vekstarrest, om enn langsommere enn normalt.

øker, jo færre tilvekstcentimeter vil gjenstå av vekstpotensialet før epifysefusjon [6]. Høyden er lavere jo yngre man er, så her kan alder ved sykdomsdebut spille inn som en faktor for slutthøyde.

Full innhentningsvekst

Det er lite sannsynlig at debut etter PVH og/eller kort sykdomsvarighet vil påvirke høyden [9]. Om debut før PVH er det er gunstig å ha et umodent skjelett og det er vist at BA ≤ 15 år favoriserer komplett innhentningsvekst [9, 10]. Kortvarig sykdom er en annen essensiell faktor. Full innhentningsvekst vil være mulig ved reernæring dersom høydevekst skjer raskere enn progresjon av skjelettalder. Lengdeveksten ferdigstilles og lukking av epifyseskivene kan skje ved genetisk fastsatt alder og høyde. Blant generelt underernærte piker fulgt fra barndom til etter menarke er det vist at kronisk underernæring forsinket lineær veksthastighet like mye som skjelettmodning og resulterer i normal voksenhøyde [15]. Mekanismen bak er en tregere og protraisert vekstfase der PVH forskyves uten å forringes [15]. I tillegg ble det sett kraftig økning i skjelettmodningen etter menarke, slik at BA akselererte og jevnet seg ut med CA. Menarke kom ved høyere alder hos de underernærte, men inntraff ved omtrent samme BA som hos velernærte piker [15]. Pfeiffer et al. fant blant 71 deltakere med AN at de fleste vokste som forventet på tross av vekttap opp til 45 % av premorbid vekt¹⁴ [16]. Studiepopulasjonen bestod av 13 gutter og 58 jenter med gjennomsnittlig debutalder på 13,8 år og symptomvarighet på 9 md. Ved diagnosetidspunkt lå deltakerne i gjennomsnitt ved P49. Ved selvrapportert voksenhøyde var denne økt til P55, noe som gav signifikant høydetilvekst. I tilfellene med manglende tilvekst var dette relatert til liten vekttoppgang og lav vekt i voksenalder. Uavhengig av vekt, var de fire deltakerne med størst fall i høydeprosentil alle gutter. Dette funnet vil også bli tatt opp igjen senere. Overnevnte studier kan indikere at kortere tids underernæring senker tilveksthastigheten forbigående, mest sannsynlig grunnet perifer GH-resistens og lav IGF-1. Prabhakaran et al. bekreftet denne mekanismen bak forbigående veksthemming i en kohort med 110 jenter fra 12 til 18 år som

¹⁴ Gjennomsnittlig vekttap var på 25,5 % av premorbid vekt.

ble fulgt i et år under ernæringsbehandling [10]. Gjennomsnittlig varighet av AN-symptomer var 11,6 md. og KMI var 17,2 kg/m² ved studiestart. Sammenligninger av aktuell høyde, medioparentalhøyde og forventet høyde¹⁵ viste bevart høydepotensial som resultat av forsinket skjelettmodning og en lengre vekstperiode som utlignet underernæringens midlertidige innvirkning på veksten. Forsinket BA ved baseline predikerte innhentningsvekst dersom BA < 15 år. En undergruppe fikk målt S-GH og S-IGF-1. Det ble funnet lavt IGF-1-nivå, men ingen av deltakerne lå under referanseverdi¹⁶. Forfatterne viste at IGF-1-nivå og sykdomsvarighet predikerte høyde, dvs. ernæringsstatusen over tid. Deltakerne nådde full høyde grunnet kort sykehistorie¹⁷ og et adekvat minstenivå av IGF-1. På bakgrunn av studiedata ble det beregnet at sykdomsvarighet på rundt 2,5 år potensielt gir varig høydedefisit hos dem i vekst¹⁸. At de fleste når voksehøyde basert på medioparentalhøyde ble også vist hos Rozé et al. gjennom retrospektive data i 2007 [13]. Denne populasjonen bestod av 33 premenarkeale jenter med gjennomsnittlig debutalder 11,4 år og KMI -2,6 SDS fra medianprosentilen. 21 år gamle var gjennomsnittlig voksehøyde 2,5 cm over forventet hos 2/3 av deltakerne, på tross av forsinket pubertet. Selvrappert symptomvarighet var 8,4 år og 39 % oppgav å fremdeles ha en spiseforstyrrelse. Deltakerne som ikke nådde målhøyde endte med en gjennomsnittlig høydetap på 3,9 cm, et tall i samme område som Lantzouni et al. kom frem til i sin noe mindre, men tilsvarende, populasjon i tidligere nevnte studie [8].

Lengdevekst hos gutter

Å være gutt er en risikofaktor i seg selv for å bli kort etter AN. Gutter vokser i snitt to år mer enn jenter, noe som betyr at færre gutter er ferdigvokst ved sykdomsdebut og at de har relativt fler tilvekstcentimeter å

¹⁵ Beregnet ut fra rgt. håndledd.

¹⁶ 1/4 av deltakerne lå i nedre kvartil av aldersbestemt referanseområde.

¹⁷ I gjennomsnitt 11,6 md. ved inklusjonstidspunkt.

¹⁸ Sykdomsvarighet på ≥32 md. og S-IGF-1 på ≤134 ng/l predikerte kortvoksthet. Ev. kortere varighet med lavere IGF-1 gav samme resultat.

tape enn jenter på samme alder [9]. I de få studiene som finnes på rene guttepopulasjoner med AN er høy forekomst av kraftig veksthemming og dårlig innhentningsvekst et mer fremtredende trekk enn i tilsvarende jentepopulasjoner [14]. Modan-Moses et al. viste, ved gjennomgang av vekstdata i 2003, at 11 av 12 gutter var vekstretarderte ved kontakttidspunkt. Ved baseline var gjennomsnittsalder 14,3 år, symptomvarighet 12,4 md. og KMI 83,5 % av idealvekt¹⁹. Alle deltakerne viste innhentningsvekst ved reernæring, men 9 av 12 avvek negativt fra forventede voksenhøyde²⁰. Samtidig gav vekttoppgang >1 kg/år signifikant større tilvekst enn ≤1 kg/år, noe som reflekterer ernæringens viktige rolle i innhentningsfasen. Denne studien kan sammenlignes med tidligere nevnte studier av Nussbaum et. al [7] og Lantzouni et. al [8], som benytter relativt like jentepopulasjoner. Disse kommer frem til at henholdsvis 76 og 81 % ikke når forventet voksenhøyde. Tilsvarende tall hos Modan-Moses et. al er 75 %, men forskjellen ligger i at jentepopulasjonene inkluderer en stor andel ferdig utvokste deltakere, hvilket medfører at det reelle antallet som taper høyde grunnet underernæring er langt lavere. Også i blandingspopulasjoner er det sett at deltakerne med størst fall i høydeprosentil, på tross av innhentningsvekst, er gutter [16]. Det er trolig at underernæring og malnutrisjon faktisk har ulik effekt på vekst og innhentning hos de to kjønnene. Foruten lengre vekstperiode, kan forklarende faktorer være annen skjelettfysiologi og andre hormonelle forutsetninger hos menn, samt gutteskjelettets større vekst og kaloribehov [14]. I tillegg vil sykehistorien gjerne bli lengre hos gutter, da diagnosen ofte settes senere i forløpet [14]. Den gjentatte observerte tendensen til kjønnsbundet effekt av AN krever ytterligere oppmerksomhet for endelig bekreftelse og kartlegging av bakenforliggende mekanismer.

¹⁹ Idealvekt ble satt til å være P50 av vekt for høyde.

²⁰ Basert på medioparentalhøyde. Samlet sett var tendensen $SDS_{\text{medioparentalhøyde}}$ og $SDS_{\text{premorbid høyde}} > SDS_{\text{slutthøyde}} > SDS_{\text{studiestart}}$.

Andre årsaker til lav voksenhøyde

Malnutrisjonshypotesen er veldokumentert som årsak til lav høyde og gjelder ved alvorlig sykdom hos dem i vekst. Foruten underernæring er det spekulert i andre årsaker til lav voksenhøyde da det er registrert at også AN med debut etter PVH og 15 års BA er assosiert med lavere høyde enn forventet [7, 12]. Favaro et al. viste signifikant sammenheng mellom AN og høyde <163 cm, hvor sannsynligheten for AN økte med avtagende høyde²¹ [12]. Dette ble vist ved å ekskludere deltakerne <16 år [12], hvor alder ved debut og laveste KMI uansett var signifikant for voksenhøyde. Under disse forutsetningene kan ikke ernæringsrelaterede faktorer ha påvirket vekst, da AN debuterte på tilnærmet ferdigvokst stadium. Dette var også tilfelle i Nussbaum et. als nevnte studie [7]. AN kan slik være både årsak til og konsekvens av lav høyde, og det må derfor finnes ulike mekanismer bak en høyde under forventet. Høyde er et polygenetisk trekk som avhenger av en rekke faktorer; ernæring, modningshastighet, genetikk og miljømessige forhold [28]. Det finnes derfor mulighet for at AN og lav høyde hos en del kan være knyttet til hverandre på genetisk plan, eller at lav høyde predisponerer for AN via psykologiske faktorer som for eksempel selvbildet [7, 12]. Forskning på genomet viser at en rekke loci er assosiert med endelig voksenhøyde og at disse genene er fordelt ut over nesten hele kromosommassen [35]. Man vet ennå lite om hvordan genene ved ulike loci samspiller for å bestemme høyden. Det kan også tenkes at epigenetikk er en faktor å ta hensyn til ved beregning av voksenhøyde ut fra genotype. Molekylærgenetisk forskning gir viktig innsikt i arvelighetskomponenten av sluthøyden, men metodene er ennå underlegne den kliniske beregningen basert på korrigert medioparentalhøyde [35]. Denne beregningsmetoden kommer som nevnt ut med usikre tall, men er vist å underestimere målhøyde [28, 36, 37]. Voksenhøyde under korrigert medioparentalhøyde kan derfor være lengre unna faktisk genetisk høyde enn de absolutte tallene viser. Underestimering kan også være årsak til at AN ikke ser ut til å påvirke høyden hos mange.

²¹ Det ble i tillegg funnet lavere høyde ved restriktiv enn ved kompenserende type AN.

Konklusjon

Underernæring ved AN kan påvirke lineær veksthastighet, tilvekstspurt og skjelettmodning. Etter AN er tre utfall mulig; tap av genetisk mål høyde, forbigående veksthemming og full innhentingsvekst, eller ingen virkning på høydevekst. I første tilfelle kan suboptimal innhentningsvekst forekomme, i to sistnevnte oppnås mål høyde. Hvordan voksen høyde påvirkes vil grovt sett avhenge av skjelettets modningsstadium ved sykdomsdebut²², varighet og alvorlighetsgrad av sykdom. Disse faktorene bestemmer hvor mye lineær vekst som tillates i tidsrommet før epifyseskivefusjon, dvs.

tilvekstpotensialet. I den ene enden av skalaen vil total vekstarrest vedvare og epifyseskiver fusjonere etter lang tid uten høydetilvekst. Resultatet blir en voksen høyde lik høyden ved sykdomsdebut. På motsatt side vil kort sykdomsvarighet eller lavgradig underernæring ikke påvirke høydeveksten. Tilvekst og epifysemodning skilles ikke i vesentlig grad og et rimelig adekvat kaloriinntak medfører normal vekst og modning. I mellomsjiktet finnes ulike grader av moderat underernæring av kortere varighet, hvilket gir forbigående nedsatt veksthastighet og irreversibelt høydetap avhengig av sykdomsomsfang. Skjelettmodningsmekanismene reetableres ved reernæring og rask akselerasjon i tilveksthastighet innhenter epifyseskivemodningen før fusjon skjer. I et umodent skjelett kan betydelig innhentningsvekst skje, hos ferdig utvokste er dette ikke et alternativ. Dersom AN debuterte nært ferdig utvokst og voksen høyde likevel avviker kraftig fra medioparental høyde, vil dette være betinget av andre faktorer enn underernæring. Sannsynligvis vil forklaringen ligge ei genotype og hvordan denne uttrykkes. Hovedfaktorene bak veksthemming er ganske sikkert lavt IGF-1-nivå og hypogonadisme. Rutinemessig måling av S-IGF-1 ved AN kunne være en mulig metode å objektivisere ernæringsstatus og vekstmuligheter på i klinikken. Det savnes mer presis kunnskap om anoreksiens innvirkning på lengdevekst i ulike aldersgrupper og mellom kjønnene, samt på det genetiske aspektet ved AN.

²² Sykdomsdebut i forhold til tidspunkt for PVH og epifyseskivefusjon.

Referanser

1. Misra, M., et al., *Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical, and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls*. Pediatrics, 2004. **114**(6): p. 1574-83.
2. Miller, C.A. and N.H. Golden, *An Introduction to Eating Disorders*. Nutrition in Clinical Practice, 2010. **25**(2): p. 110-115.
3. Golden*†, N.H., *Eating disorders in adolescence and their sequelae*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2003. **17**(1): p. 57-73.
4. Nicholls, D.E., R. Lynn, and R.M. Viner, *Childhood eating disorders: British national surveillance study*. The British Journal of Psychiatry, 2011. **198**(4): p. 295-301.
5. Usdan, L.S., L. Khaodhiar, and C.M. Apovian, *The endocrinopathies of anorexia nervosa*. Endocr Pract, 2008. **14**(8): p. 1055-63.
6. Ejderhamn, J., B. Borgstrom, and E. Wentz, *[Somatic complications of anorexia nervosa in children and adolescents. Prognosis is good if the patient achieves normal weight within a couple of years]*. Lakartidningen, 2005. **102**(36): p. 2464-7.
7. Nussbaum, M., et al., *Short stature in anorexia nervosa patients*. J Adolesc Health Care, 1985. **6**(6): p. 453-5.
8. Lantzouni, E., et al., *Reversibility of growth stunting in early onset anorexia nervosa: a prospective study*. J Adolesc Health, 2002. **31**(2): p. 162-5.
9. Misra, M., *Long-term skeletal effects of eating disorders with onset in adolescence*. Ann N Y Acad Sci, 2008. **1135**: p. 212-8.
10. Prabhakaran, R., et al., *Determinants of height in adolescent girls with anorexia nervosa*. Pediatrics, 2008. **121**(6): p. e1517-23.
11. Russell, G.F., *Premenarchal anorexia nervosa and its sequelae*. J Psychiatr Res, 1985. **19**(2-3): p. 363-9.
12. Favaro, A., et al., *Association between low height and eating disorders: cause or effect?* Int J Eat Disord, 2007. **40**(6): p. 549-53.
13. Roze, C., et al., *Predictors of late menarche and adult height in children with anorexia nervosa*. Clin Endocrinol (Oxf), 2007. **67**(3): p. 462-7.
14. Modan-Moses, D., et al., *Stunting of growth as a major feature of anorexia nervosa in male adolescents*. Pediatr, 2003. **111**(2): p. 270-276.
15. Dreizen, S., C.N. Spirakis, and R.E. Stone, *A comparison of skeletal growth and maturation in undernourished and well-nourished girls before and after menarche*. J Pediatr, 1967. **70**(2): p. 256-63.
16. Pfeiffer, R.J., A.R. Lucas, and D.M. Ilstrup, *Effect of anorexia nervosa on linear growth*. Clin Pediatr (Phila), 1986. **25**(1): p. 7-12.
17. Rastam, M., C. Gillberg, and M. Garton, *Anorexia nervosa in a Swedish urban region. A population-based study*. Br J Psychiatry, 1989. **155**: p. 642-6.
18. Hoek, H.W. and D. van Hoeken, *Review of the prevalence and incidence of eating disorders*. International Journal of Eating Disorders, 2003. **34**(4): p. 383-396.
19. helsetilsyn, S., *Alvorlige spiseforstyrrelser; Retningslinjer for behandling i spesialisthelsetjenesten*. 2000.

20. Lucas, A.R., et al., *50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study*. Am J Psychiatry, 1991. **148**(7): p. 917-22.
21. van Son, G.E., et al., *Time trends in the incidence of eating disorders: A primary care study in The Netherlands*. International Journal of Eating Disorders, 2006. **39**(7): p. 565-569.
22. Ohlsson, C., et al., *Growth hormone and bone*. Endocr Rev, 1998. **19**(1): p. 55-79.
23. Giustina, A., G. Mazziotti, and E. Canalis, *Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton*. Endocr Rev, 2008. **29**(5): p. 535-59.
24. Nilsson, O., et al., *Endocrine regulation of the growth plate*. Horm Res, 2005. **64**(4): p. 157-65.
25. Tanner, J.M., ed. *Growth at adolescence : with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity*. 2nd ed. 1962, Oxford : Blackwell.
26. Institute, N.d.r.p. (2002) *La puberté dans l'espèce humaine. L'évolution hormonale durant la puberté*.
27. Greulich, S.I.P.-W.W., ed. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist*. 2. Rev. ed. ed. 1959, Stanford University Press.
28. Luo, Z.C., L.C.K. Low, and J. Karlberg, *A comparison of target height estimated and final height attained between Swedish and Hong Kong Chinese children*. Acta Pædiatrica, 1999. **88**(3): p. 248-252.
29. Veimo, D., *Normal pubertet*. 2008.
30. Tanner, J.M., H. Goldstein, and R.H. Whitehouse, *Standards for Children's Height at Ages 2-9 Years Allowing for Height of Parents*. Archives of Disease in Childhood, 1970. **45**(244): p. 755-762.
31. Markestad, T., ed. *Klinisk Pediatri*. Vol. 2. 2009. 16-17.
32. Misra, M., et al., *Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(12): p. 5615-23.
33. Katz, M.G. and B. Vollenhoven, *The reproductive endocrine consequences of anorexia nervosa*. Bjog, 2000. **107**(6): p. 707-13.
34. Root, A.W. and P.S. Powers, *Anorexia nervosa presenting as growth retardation in adolescents*. J Adolesc Health Care, 1983. **4**(1): p. 25-30.
35. Perola, M., *Genetics of Human Stature: Lessons from Genome-Wide Association Studies*. Hormone Research in Paediatrics, 2011. **76**(Suppl. 3): p. 10-10.
36. Luo, Z.C., K. Albertsson-Wikland, and J. Karlberg, *Target Height as Predicted by Parental Heights in a Population-Based Study*. Pediatr Res, 1998. **44**(4): p. 563-571.
37. Su, P.-H., S.-L. Wang, and J.-Y. Chen, *Gender Differences of Final Height Contributed by Parents' Height Among Healthy Individuals*. Pediatrics & Neonatology, 2011. **52**(4): p. 183-189.