

Kardiologiczne i inne somatyczne powikłania jadłowstrętu psychicznego

Cardiological and other somatic complications of anorexia nervosa

Nikodem Skoczeń^{1AD}, Ewelina Dziwota^{1D}, Paweł Sz. Błaszkiwicz^{1BE}, Karolina Sprawka^{1BF}, Anna Strug^{1BE}, Marcin Olajossy^{2D}

¹ II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

² II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Jadłowstręt psychiczny inaczej anorexia nervosa (AN) jest poważnym problemem medycznym, który często pociąga za sobą zagrożenie życia pacjentów. Choroba ta objawia się dążeniem do zmniejszenia masy ciała, która stopniowo coraz bardziej odbiega od norm dla wieku i wzrostu z jednoczesną nieprawidłową oceną własnej sylwetki i silnym lękiem przed przybraniem na wadze. Głodzenie się doprowadza do upośledzenia funkcji m.in. układu pokarmowego, gruczołów wewnątrzwydzielniczych, powłok ciała. Zaburzeniu ulega często neuroprzekaznictwo, gospodarka wodno-elektrolitowa, metabolizm komórkowy. U chorych opisywano m.in. obniżenie stężeń hormonów tkanki tłuszczowej takich jak: leptyna, rezystyna, wifatyna, apelina (APE-36, APE-12) oraz markerów kostnych: osteokalcyna i C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen a chain oraz wzrost stężenia adiponektyny. Pacjenci z AN demonstrują ogólne, fizyczne zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego, wynikające z głodzenia, wymiotowania, znaczącego spadku wagi, obejmujące głównie zaburzenia elektrolitowe, arytmie, hipotensję, bradykardię, obwodowe obrzęki i akrocyanozę.

Zmiany zapisywane w EKG, mianowicie obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamka T, spłaszczenie załamka T, nieprawidłowa długość odstępu QT, komorowe arytmie często pojawiają się u pacjentów z AN. Można zaobserwować również niskonapięciowe załamki P i zespoły QRS, patologiczny prawogram, załamek U oraz ekstrasytolie przedsionkowe. Wydłużenie odstępu QT uznaje się za marker arytmii sercowej u chorych z AN. Spoczynkowa akcja serca jest niższa u chorych z AN niż w grupie kontrolnej, w której pomiar wskaźników równowagi między napięciem układu współczulnego a aktywnością nerwu błędnego wskazuje na przewagę stymulacji wagalnej. Autorzy odnieśli się do badań z zastosowaniem analizy widmowej mocy.

Słowa kluczowe: jadłowstręt psychiczny, zaburzenia rytmu serca

Abstract

Anorexia nervosa (AN) is a serious medical condition, very frequently putting patients' life at risk. The disease manifests itself through striving to lose weight. People affected with it, tend to strive for weight norms not suitable for their age or height. Other than that, such individuals tend to incorrectly assess their body and show huge fear of gaining weight. Starving may lead to impairment of digestive system function, as well as that of endocrines and integuments. Neurotransmission, water and electrolyte balance, and cell metabolism, are also exposed to damage. There is a decrease of certain hormones concentration in the adipose tissue, such as leptin, resistin, vistatin, apelin (APE-36, APE-12) and bone markers: osteocalcin and C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen a chain and the increase of concentration of adiponectin were also described in the patients. Patients affected with AN tend to demonstrate general, physical changes in the cardio-vascular system, resulting from fasting, vomiting and considerable weight loss, leading to electrolyte disorders, arrhythmia, hypotension, bradycardia, peripheral oedema and acrocyanosis.

The changes recorded in ECG, such as ST segment depression, T-wave reversal, T-wave fluttering, incorrect length of QT interval and vascular arrhythmias frequently appear in AN patients. One can also observe low voltage P-waves, QRS complexes and pathological dextrogyration, U-wave and atrial extrasystoles. Prolongation of QT interval is considered to be the marker of arrhythmia in AN patients. Resting heart rate is lower in AN patients, when compared with the control group, in which the measurement of balance indicators between the tension of the sympathetic nervous system and the vagus nerve activity indicates the dominance of vagus nerve stimulation. Authors referred to the studies using power spectral analysis.

Keywords: anorexia nervosa, arrhythmias

Wstęp

Jadłowstręt psychiczny inaczej anorexia nervosa (AN) jest poważnym problemem medycznym, który często pociąga za sobą zagrożenie życia pacjentów. Choroba ta objawia się dążeniem do zmniejszenia masy ciała, która

stopniowo coraz bardziej odbiega od norm dla wieku i wzrostu z jednoczesną nieprawidłową oceną własnej sylwetki i silnym lękiem przed przybraniem na wadze. Zmniejszenie masy ciała dokonuje się najczęściej poprzez drastyczne ograniczenie ilości przyjmowanych pokar-

mów. Hoeck określa częstość występowania jadłowstrętu psychicznego na od 0,51 do 3,7% [1]. Jadłowstręt psychiczny jest uwarunkowany wieloczynnikowo, a zmiany biologiczne związane z ograniczeniem przyjmowania pokarmu i utratą masy ciała w zakresie osi hormonalnych, jak i układów neuroprzekaznikowych mogą w dalszym rozwoju schorzenia działać patoplastycznie na obraz kliniczny i przebieg zaburzenia [2].

Biologiczne podłoże jadłowstrętu psychicznego i powikłań z nim związanych

Ziora i wsp. sugerują opierając się na własnych badaniach, że zwiększone wytwarzanie IL-1 może być przyczyną powstawania zespołu anorexia-cachexia. Według tych autorów wyższe stężenia IL-1alfa i IL-1beta we krwi pacjentów z jadłowstrętem psychicznym mogą wpływać na zahamowanie pobierania pokarmu [3]. Choroba ta dotyczy osób młodych, w przeważającej ilości kobiet, w wielu przypadkach nieodwracalnie zmieniając życie chorych. Głodzenie się doprowadza do upośledzenia funkcji m.in. układu pokarmowego, gruczołów wewnątrzwydzielniczych, powłok ciała. Zaburzeniu ulega często neuroprzekaznictwo, gospodarka wodno-elektrolitowa, metabolizm komórkowy. Korek i wsp. porównali grupę młodzieży otyłej i grupę pacjentów z jadłowstrętem psychicznym.

Badacze stwierdzili, że podstawowe wydzielanie insuliny u pacjentów z jadłowstrętem psychicznym było obniżone, osoczowy poziom greliny na czczo był podwyższony, poziom leptyny na czczo był obniżony [4]. Ostrowska i wsp. wykazali m.in. obniżenie stężeń hormonów tkanki tłuszczowej takich jak: leptyna (LP), rezystyna (RES), wisfatyny (VISF), apeliny (APE-36, APE-12), markerów kostnych osteokalcyny (OC) i CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen a chain) oraz wzrost stężenia adiponektyny (ADIPO). Zmianom tym towarzyszył istotny wzrost stężeń osteoprotegeryny (OPG) i sRANKL (serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) przy obniżonym wskaźniku OPG/sRANKL. Zaburzenia we wspólnym obszarze działania substancji regulujących metabolizm kości u dziewcząt z AN mogą skutkować upośledzeniem mechanizmu kompensującego zaburzenia w przebudowie tkanki kostnej [5]. Niedźwiecka wraz ze wsp. opisali rosnące wraz niedoborem masy ciała stężenie neuropeptydu Y przy jednoczesnych wysokich stężeniach leptyny, co może wskazywać na istotne zmiany w obrębie ich osi regulacyjnej [6]. Kolejnym coraz częściej podnoszonym w badaniach problemem są zaburzenia związane z zanikiem tkanki gruczołowej nadnerczy i jajników co pociąga za sobą zaburzenia w dystrybucji estrogenów i gestagenów warunkujących prawidłowy przebieg cyklu miesięczkowego. Również androgeny u kobiet są wydzielane bezpośrednio przez jajniki i nad-

nercza, jak również powstają z postaci prekursorowych w różnych tkankach obwodowych. Chociaż kryterium braku miesiączki nie zostało uwzględnione w klasyfikacji DSM-V to stanowi on bardzo istotny problem kliniczny [7]. U chorych niestety nierzadko obserwuje się zmiany zanikowe tkanek, w tym również tkanki mózgowej. Według Przewoźnik u chorych na jadłowstręt psychiczny odmiennie funkcjonuje układ nagrody, ich mózg inaczej reaguje na bodźce smakowe. Istnieją również dane na temat zmniejszonej objętości istoty białej i szarej mózgu. Dodatkowo u chorych zwiększa się objętość płynu mózgowo-rdzeniowego [8].

Zaburzenia pracy serca w przebiegu jadłowstrętu psychicznego

Niewątpliwie wymagającymi szczególnej uwagi i ostrożności w prowadzeniu pacjentów z jadłowstrętem psychicznym są możliwe powikłania kardiologiczne. Stanowią one główną przyczynę zgonów pacjentów z AN. Wiedza nt. zaburzeń kardiologicznych występujących w przebiegu jadłowstrętu psychicznego pozwala lepiej monitorować stan somatyczny pacjentów, a co za tym idzie uchronić większą ich liczbę przed niebezpieczeństwem bezpośredniego zagrożenia życia. Upośledzenie pracy mięśnia sercowego w AN tłumaczy się jako wynik „fizjologicznej” adaptacji wobec niedożywienia organizmu i hipometabolizmu [9].

Pacjenci z AN demonstrują ogólne, fizyczne zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego, wynikające z głodzenia, wymiotowania, znaczącego spadku wagi, obejmujące głównie zaburzenia elektrolitowe, arytmie, hipotensję, bradykardię, obwodowe obrzęki i akrocyanozę.

Zmiany zapisywane w EKG, mianowicie obniżenie odcinka ST, odwrócenie załamka T, spłaszczenie załamka T, nieprawidłowa długość odstępu QT, komorowe arytmie często pojawiają się u pacjentów z AN. Można zaobserwować również niskonapięciowe załamki P i zespoły QRS, patologiczny prawogram, załamek U oraz ekstrasystolie przedsionkowe [10]. Zwiększenie sercowego wskaźnika śmiertelności w AN może sugerować współistnienie strukturalnych i funkcjonalnych nieprawidłowości jak atrofia serca, kardiomiopatia czy ostre arytmie [11]. Pacjenci zagrożeni są również przez spadek parametrów objętościowych pracy serca i jego wyrzutu, niedomykalność zastawki mitralnej, w końcu niewydolność serca [12].

Niektórzy autorzy podają, że prawie 80% pacjentów z jadłowstrętem psychicznym ma zaburzenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego [13].

Zmiany długości odstępu QT

Odstęp QT jest miarą czasu trwania repolaryzacji komór. Jego długość zależy m.in. od: pory dnia, napięcia

układu autonomicznego, stężenia hormonów, wieku, podawanych leków, zaburzeń elektrolitowych. Istotne są zmiany odstępu QT zależne od częstości rytmu serca — w bradykardii wydłuża się, a w miarę przyspieszania rytmu — skraca. U pacjentów z AN odstęp QT ma zwykle prawidłowy czas trwania, choć wśród nieprawidłowości kardiologicznych jakie u nich występują jest to jedna z najczęściej pojawiających się anomalii. Wydłużenie odstępu QT uznaje się za marker arytmii sercowej u chorych z AN. Możemy domniemywać czy wydłużenie QT jest stałą cechą choroby i czy repolaryzacja różni się w zależności od ciężkości choroby.

Powszechnie stosuje się korekcję odstępu QT względem częstotliwości akcji serca i podaje wartość skorygowaną (QTc). Dyspersja QT (QTd) stanowi różnicę między najdłuższym i najkrótszym czasem trwania odstępu QT w poszczególnych odprowadzeniach jednoczesnego EKG [12]. Faccinhi i wsp. opisują zależność pomiędzy niskim stężeniem K^+ w surowicy krwi a obecnością wydłużonego odstępu QT u pacjentów z AN, który naraża ich na ryzyko arytmii, podczas gdy wydłużony odstęp QT nie pojawia się w ramach normokaliemii. Spoczynkowa akcja serca jest niższa u chorych z AN niż w grupie kontrolnej, w której pomiar wskaźników równowagi między napięciem układu współczulnego a aktywnością nerwu błędnego wskazuje na przewagę stymulacji wagalnej. U tych pacjentów należy zapobiegać hipokaliemii [9].

Zostało dowiedzione, że zwiększona dyspersja QT (QTd) dodatnio koreluje ze zmiennością częstości akcji serca (heart rate variability HRV). Sugeruje to, że zwiększona QTd może wskazywać na prawdopodobieństwo występowania zwiększonej aktywności układu współczulnego i/lub zmniejszenia napięcia nerwu błędnego. Zgodnie z tym zwiększone wartości QTd (w zakresie 60-80 ms w zestawieniu z wartościami między 20 i 50 ms u zdrowych osób) mogą oznaczać czynnik ryzyka występowania zaburzeń rytmu serca i nagłej śmierci. Odstęp QT i dyspersja QT jak wynika z badań są większe u pacjentek chorych na jadłowstręt psychiczny w porównaniu z grupą kontrolną bez zaburzeń odżywiania. Dyspersja QT u tych pacjentek wykazuje ujemną korelację z masą lewej komory. Ponadto znaczący spadek wartości QTd może wystąpić po odnowieniu masy ciała.

Od pewnego czasu wiadomo także, że wyższe wartości QTd mogą występować u zdrowych pacjentek o prawidłowej masie ciała diagnozowanych w kierunku zaburzeń psychicznych takich jak ciężka depresja i fobia społeczna w porównaniu z grupą kontrolną. Sugeruje to, że redukcja wpływu nerwu błędnego, potencjalnie obniżająca próg śmiertelnych zaburzeń rytmu serca może wystąpić również u pacjentek z innymi zaburzeniami psychicznymi o prawidłowej masie ciała [14].

Takimoto i wsp. jako pierwsi obliczyli odstęp QT i jego dyspersję nie tylko u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym lecz także u pacjentek z bulimią. Celem było wyjaśnienie związku incydentów sercowych nie tylko z niską masą ciała, lecz także ze stanami niedożywienia u pacjentek o prawidłowej masie ciała w przypadku pacjentek chorujących na bulimię. Pacjentki te podobnie jak pacjentki chore na jadłowstręt psychiczny miały wydłużony zarówno odstęp jak i dyspersję QT w zestawieniu z grupą kontrolną [15]. Sugeruje to występowanie braku równowagi autonomicznej wtórnej do niedożywienia także u pacjentek z prawidłową masą ciała lecz nieregularnie odżywiających się. Kliniczne znaczenie zmian QTd u pacjentek chorych na bulimię pozostaje niejasne ponieważ zostało udowodnione, że QTd ma niską wartość predykcyjną dla oceny ryzyka nagłej śmierci. Ponieważ większość z pacjentek, która wzięła udział w badaniu była leczona SSRI podczas wypisu możliwe jest, że leczenie przeciwdepresyjne również może wpływać na normalizację wartości QTd. Sugeruje to, że indukowana lekami z grupy SSRI zmniejszenie czułości lub zablokowanie receptorów serotoniny-5HT3 w większym stopniu niż obniżenie napięcia nerwu błędnego może odgrywać rolę w obniżeniu wartości QTd oprócz stabilizacji stanu fizykalnego pacjenta [14]. Zmiany QT wykryte u pacjentek z jadłowstrętem psychicznym zarówno w fazie niedożywienia jak i odzyskiwania wagi, uzasadniają obserwacje wskazujące możliwość zaburzeń automatyzmu serca i/lub odwracalnego uszkodzenia mięśnia serca u tych pacjentek [16].

Badania z zastosowaniem analizy widmowej mocy

Badania autonomicznej modulacji częstości akcji serca (HR) u kobiet z AN, wykonane przy pomocy analizy widmowej mocy (power spectral analysis) zmienności rytmu zatokowego (HRV) w pozycji stojącej i leżącej na wznak wykazały deficyt niskiej i średniej częstotliwości mocy współczynnika HRV, w pozycji leżącej na wznak, u pacjentów z AN w porównaniu do grupy kontrolnej [17]. To odkrycie jest rozpatrywane od kiedy założono, że nieprawidłowości w obrębie sercowo-naczyniowego układu autonomicznego są powiązane ze wzrostem ryzyka śmiertelności w kilku chorobach. Otrzymane wyniki stanowią dowód na zaburzenia funkcjonowania sercowego układu autonomicznego u pacjentów z ostrą fazą AN. W aktualnych badaniach, ujednoliconą analizą tętna (HR), u 48 pacjentek z AN, ujawniła zależny od wagi, znaczący ubytek HRV. Nieprawidłowe wartości HRV pojawiały się głównie w analizie widmowej, ale prawie w ogóle w trakcie głębokiego oddychania czy przy próbie Valsalvy. U cukrzyków to samo odkrycie zostało zinterpretowane jako wczesny objaw autonomicznej sercowo-naczyniowej neuropatii [11]. W innych badaniach Kollai i wsp. analizowali aktywność nerwu błędnego, u 11 pacjentów z AN,

przez mierzenie zmian HRV po blokadzie cholinergiczej. Autorzy interpretowali wzmożoną odpowiedź u niewielkiej grupy pacjentów jako wskaźnik hiperaktywacji układu przywspółczulnego [18]. HRV u pacjentów ze znormalizowaną wagą nie różni się od grupy kontrolnej, zmiany w funkcjonowaniu sercowego układu autonomicznego w przebiegu AN wydają się być odwracalne. W przyszłości, korzystne może być badanie, czy pacjenci z AN z zwiększonym napięciem sercowego układu autonomicznego (rigid cardiac autonomic nervous system function), wykazują odmienną odpowiedź, na leczenie przeciwpsychotyczne lub psychoterapię w porównaniu do pacjentów bez zaburzeń w funkcjonowaniu układu autonomicznego. Silny wpływ masy ciała, na wyniki analizy widmowej mocy, zasługuje na uwagę w badaniach rozpatrujących HRV w innych zaburzeniach psychicznych jak np. depresja czy zaburzenia lękowe [11].

Roche i inni badali nieprawidłowości w zakresie odstępu QT u pacjentów z AN, przed i po odżywieniu pacjentów (refeeding), wykazali, że nachylenie krzywej regresji liniowej QT/RR (slope) było znacząco podniesione u pacjentów z AN, prawdopodobnie odzwierciedlało zaburzenia w obrębie układu autonomicznego i było odwracalne po odżywieniu pacjentów. Podkreślono, potencjalne znaczenie kliniczne tego odkrycia, jako, że podniesienie nachylenia krzywej regresji liniowej QT/RR było obserwowane u chorych z groźnymi dla życia, komorowymi zaburzeniami rytmu.

Dane dotyczące zmienności rytmu zatokowego (HRV), które przedstawił Roche wraz ze wsp. dotyczą odżywienia pacjentów (refeeding). Jednakże, warto zauważyć, że u pacjentów z przewlekłą AN, może być obecny paradoksalnie obniżony HRV. Zjawisko to razem z zwiększoną dyspersją QT, może tłumaczyć ryzyko nagłego zgonu w tej populacji i znaczący wzrost wskaźnika śmiertelności [19].

W badaniu Krantz i wsp. wszyscy pacjenci z AN byli poniżej zakresu normy IBW (ideal body weight) i mieli obniżony poziom estrogenu i progesteronu w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Jednakże, stężenie elektrolitów w surowicy krwi było podobne u badanych w grupie z AN i w grupie kontrolnej. Średni odstęp QTc nie różnił się znacząco pomiędzy pacjentami z AN i z grupy kontrolnej. Jednak dyspersja QT, była istotnie podwyższona u pacjentów z AN.

Pacjenci z AN mieli znacząco obniżoną zawartość tłuszczu (fat content) i zmniejszoną mineralną gęstość kości w porównaniu do grupy kontrolnej. Pacjenci z AN ujawniali zmniejszone spoczynkowe pochłanianie tlenu (VO2) i wyższe RQ (współczynnik oddechowy). Znacząco niższy RMR (resting metabolic rate) był także zauważalny u badanych z AN, ale ta różnica pomniejszała się kiedy skorygowano LBM (lean body mass). Dyspersja QT zosta-

ła pozytywnie skorygowana z RQ. Zauważono odwracalną korelację między dyspersją QT a VO2. Jednak, kiedy RMR został skorygowany, korelacja z dyspersją QT nie pozostała statystycznie znacząca. Związek pomiędzy dyspersją QT a RMR nie przetrwał po skorygowaniu LBM.

Obniżone RMR u pacjentów z AN zostało dobrze opisane, mechanizm tego procesu jest w dużej mierze wyjaśniony. Znaczna część tego spadku wynika ze zmniejszenia masy mięśni szkieletowych. Wraz z poprawą odżywienia pacjentów, oddziaływanie anoreksji na wartość RMR ustaje. Jednak nowe odkrycie aktualnych badań ujawnia znaczący wpływ RMR na dyspersję QT [20].

Tak więc, podejrzewa się, że pomiar spoczynkowego HRV, u pacjentów z AN może mieć zastosowanie kliniczne. Zakłada się że pomiar spoczynkowego HRV może mieć zastosowanie jako badanie przesiewowe zamiast pełnego, 24-godzinnego monitorowania metodą Holtera. Aby potwierdzić powyższe odkrycie potrzebnych jest więcej badań, aby ustalić czy dana zależność obniżenia aktywności układu przywspółczulnego może wpływać na wysokie ryzyko nagłej śmierci, obserwowanej w tym schorzeniu [21].

AN prowadzi do nieprawidłowych zmian repolaryzacji komórek, charakteryzujących się wzrostem zależności między czasem trwania odstępów QT i RR. Ta zależność jest znacząco skorelowana z bradykardią, towarzyszącą zaburzeniom odżywiania. Ponadto, te nieprawidłowości wydają się być odwracalne po medycznie kontrolowanym przywracaniu prawidłowej wagi.

Rola autonomicznej regulacji serca w zakresie zmian adaptacyjnych dotyczących repolaryzacji komórek, wydaje się być bardzo ważna: farmakologiczna współczulna aktywacja lub blokada wykazuje ogromny wpływ na długość QT i zmiany adaptacyjne wskaźnika QT. Przemawia to za, bezpośrednim wpływem cholinergicznej aktywacji na repolaryzację komórek mięśnia sercowego niezależnie od wskaźnika adaptacji odstępów QT (rate adaptation of QT) po wykluczeniu przywspółczulnej aktywacji serca [19].

Rzadziej występujące powikłania somatyczne AN

Powikłania sercowo-naczyniowe i pulmonologiczne występujące w AN obejmują oprócz arytmii także akrocyanozę i odmę śródpiersia (pneumomediastinum). Akrocyanozę opisał Klein-Weigl i wsp. przy użyciu fotopletyzmografii tętnicy ramiennej i kapilaroskopii. U pacjentów wykazano typowe mikronaczyniowe zmiany dla akrocyanozy, takie jak rozszerzenie odprowadzających pętli naczyniowych (dilated efferent capillary loops) i tętniczek oraz zmniejszenie prędkości przepływu naczyniowego [22]. Krantz i Mehler opisali przypadek chorego z AN, charakteryzującego się tachykardią, gdzie u pacjenta stwierdzono trudno gojące się zapalenie tkanki łącznej (cellulites) kończyny dolnej lewej. Przypadek ten powinien skłaniać do poszukiwania innych potencjalnie zagrażających zdrowiu powikłań, kiedy u

pacjenta z AN obserwujemy tachykardię [23]. Ohwada i inni opisali przypadek kardiomiopatii takotsubo (apulla cardiomyopathy), charakteryzującej się obszerną akinezą regionu koniuszkowego z nadmierną kurczliwością części podstawnej komory, u trzech młodych kobiet z AN, z których wszystkie w wywiadzie przeżyły epizod śpiączki hipoglikemicznej [24]. Sundararaghavan i inni opisali interesujący przypadek bólu w klatce piersiowej o ostrym początku, ocenianego w Szpitalnym Oddziale Ratunkowym, był on wtórny do samoistnej odmy śródpiersia u pacjenta z AN [25].

Zespół ponownego odżywienia

Ostre i przeciągające się niedożywienie niemal zawsze prowadzi do istotnych zaburzeń w funkcjonowaniu organizmu. Zmiany te sprzyjają wystąpieniu zespołu ponownego odżywienia. Zakłócenia w funkcjonowaniu organizmu nie pozwalają na kompensację zaburzeń spowodowanych zbyt szybkim lub niezbilansowanym odżywianiem.

Główne objawy zespołu ponownego odżywienia obejmują:

1. retencję soli i wody prowadzące do obrzęku i niewydolności serca, które mogą być pogarszane przez współistniejącą atrofię serca;
2. hipofosfatemie, pojawiającą się u 27,5% pacjentów poddawanych ponownie rutynowemu odżywianiu doustnemu wskutek poważnego zakłócenia procesów komórkowych, która dotyka prawie wszystkich układów, rozpoczynając od magazynowania energii w postaci ATP;
3. zmniejszenie stężenia kilku niezbędnych elektrolitów jak potas, magnez oraz witamin: B1, B6, etc. mogące prowadzić do porażenia, rhabdomyolizy, a także zmian w układzie bódźcoprzewodzącym i kurczliwości mięśnia sercowego;
4. uszczuplenie zasobów tiaminy – kofaktora glikolizy, potencjalnie prowadzące do encefalopatii Wernickiego lub kardiomiopatii. Nawet w przypadku krytycznego niedożywienia można uniknąć zespołu ponownego odżywienia i innych zagrażających życiu zdarzeń, pod warunkiem, że żywienie jest przeprowadzane ostrożnie, z rezerwą, w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających doświadczoną kadrę. Aby osiągnąć sukces terapeutyczny konieczne jest leczenie pacjentów wysokiego ryzyka w wyspecjalizowanych placówkach posiadających zespół wielodyscyplinarny. W związku z wysoką śmiertelnością z powodu powikłań AN oraz jej najwyższym wskaźnikiem umieralności wśród chorób psychicznych, sugeruje się by leczenie rozpoczynać możliwie jak najszybciej. Należy również brać pod uwagę fakt, że ryzyko zespołu ponownego odżywienia jest bezpośrednio związane ze stopniem utraty masy ciała [26]. Aktualne zalecenia żywieniowe dla młodzieży hospitalizowanej z powodu AN są bardzo zachowawcze: początkowo mała ilość

kalorii, sukcesywnie zwiększana w celu uniknięcia zespołu ponownego odżywienia [27].

Pilna potrzeba nowych regulacji prawnych

Trzeba również podkreślić, że ogromnym wyzwaniem jest obecny stan prawny, w którym możliwości pacjentów z jadłowstrętem psychicznym bez ich zgody są znacznie ograniczone w porównaniu z innymi chorobami psychicznymi, mimo że śmiertelność u osób z jadłowstrętem psychicznym jest niezwykle wysoka. Aby uratować od śmierci większą niż ma to miejsce obecnie liczbę chorych z jadłowstrętem psychicznym oprócz prawidłowej i wczesnej diagnozy oraz niezwłocznego podjęcia leczenia konieczne są odpowiednie regulacje prawne umożliwiające w uzasadnionych przypadkach leczenie pacjentów wbrew ich woli [28].

Podsumowanie

Leczenie pacjentów cierpiących na jadłowstręt psychiczny napotyka wiele przeszkód. Często pierwszym i najważniejszym wyzwaniem dla pacjenta i terapeutów jest zmotywowanie chorego do wspólnego przeciwdziałania chorobie. Później następuje długa i trudna praca psychoterapeutyczna. Pewną nadzieję dają nowe badania nad biologią zaburzeń odżywiania. Być może w przyszłości terapie biologiczne wniosą nową jakość w opiece nad osobami chorymi. Jak na razie pozostaje nam zapewnić pacjentom jak najlepszą opiekę psychoterapeutyczną i medyczną. Znajomość somatycznych aspektów zaburzeń odżywiania pozwala czynić tę opiekę bardziej kompleksową i efektywną. Różnorodne zaburzenia rytmu serca opisane w artykule, zaburzenia elektrolitowe, niedobory witamin i ich kofaktorów, wreszcie atrofia tkanek i narządów stwarzają ogromne ryzyko dla życia i zdrowia pacjentów. Niniejszy artykuł może stanowić punkt wyjścia do lepszego poznania biologii jadłowstrętu psychicznego i somatycznych powikłań tej groźnej choroby.

Introduction

Anorexia nervosa is a serious medical condition, which frequently poses a threat to patients' lives. People affected with it, tend to strive for weight norms not suitable for their age or height. Also, they tend to incorrectly assess their own body and have a strong fear of gaining weight. The reduction of body weight is most frequently performed by drastic limitation of food intake. Hoek determines the frequency of AN occurrence for the relation from 0,51 to 3,7% [1]. Anorexia nervosa is conditioned by numerous factors and biological changes connected with the reduction of eating and body weight loss, with respect to hormonal axes and neurotransmission systems may pathoplastically affect the clinical image and development of the disorder in further course of the disease [2].

Biological background of anorexia nervosa and its complications.

On the basis of their own studies, Ziora et al. suggest that the increased production of IL-1 may be the cause of anorexia-cachexia complex. According to these authors, higher concentrations of IL-alfa and IL-beta in AN patients' blood, may influence the inhibition of food intake [3]. The disease attacks young people, particularly women, in numerous cases, causing irreversible life changes. Fasting leads to impairment of the digestive system. Neurotransmission, water and electrolyte balance, and cell metabolism also frequently fail to work correctly. Korek et al. compared the group of obese teenagers to individuals suffering from AN.

The researchers observed that the basic secretion of insulin in AN patients was decreased, serum level of ghrelin in fasting conditions was increased and the level of leptin in fasting conditions was also decreased [4]. Ostrowska et al. revealed the decrease of concentrations of adipose tissue hormones such as leptin (LP), resistin (RES), visfatin (VISF), apelin (APE-36, APE-12), bone markers of OC and CTx (C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen α chain) and the increase of adiponectin (ADIPO) concentration. Those changes were accompanied by a significant increase of concentration of osteoprotegerin (OPG) and Srankl (serum receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) at the decreased index of OPG/sRANKL. Disorders in the common area of activity of substances regulating metabolism of skeleton in AN girls may result in the impairment of the mechanism compensating disorders in the reconstruction of bone tissue [5]. Niedźwiecka et al. described the increasing concentration of neuropeptide Y at the simultaneously high concentrations of leptin, caused by body weight loss. This might be interpreted as a suggestion that there are significant changes within the regulatory axis [6]. Another problem

that is frequently discussed in examinations, are the disorders connected with atrophy of the adrenals and ovaries gland tissue which results in disturbances of estrogens and gestagens conditioning the appropriate course of menstrual cycle. Androgens in women are secreted directly by the ovaries and adrenals, but they also stem from the precursor forms in various peripheral tissues. Although the criterion of the lack of menstruation was not included in DSM-V classification, it remains a very important clinical problem [7]. Unfortunately, atrophic changes of tissues are very frequently observed in patients, including ones occurring in the brain tissue as well. According to Przewoźnik, the reward system in AN patients functions in an abnormal way, which means that their brains react to taste stimuli differently. There are also data concerning the decreased volume of the white and grey matter in the brain. Additionally, the volume of the cerebro-spinal fluid increases [8].

Cardiac rhythm abnormalities in the course of anorexia nervosa

It is unquestionable that potential cardiac complications require special attention and caution in the treatment of AN patients. They are the main reason of AN patients' deaths. The knowledge of cardiac disorders occurring in the course of AN guarantees a better monitoring of patients' somatic state and, consequently, allows to protect them against the danger of direct threat to their life. Impairment of the heart muscle in AN is explained as a result of "physiological" adaptation towards under nutrition and hypometabolism [9].

Patients suffering from AN demonstrate general, physical changes in the cardio-vascular system, resulting from fasting, vomiting and considerable loss of weight mainly covering electrolyte disorders, arrhythmia, hypotension, bradycardia, peripheral oedema and acrocyanosis.

The changes recorded in ECG, such as ST segment depression, T-wave reversion, T-wave fluttering, incorrect length of QT interval and vascular arrhythmias frequently appear in AN patients. One can also observe low voltage P-waves, QRS complexes and pathological dekstrogyria, U-wave and atrial extrasystoles [10]. The increase in cardiac mortality rate indicator in AN may suggest the coexistence of structural and functional abnormalities such as cardiac atrophy or acute arrhythmias [11]. Patients are also exposed to the decrease of volume parameters of the heart work and its ejection, mitral valve regurgitation and finally, heart failure [12]. Some authors report that nearly 80% of AN patients suffer from the disorders within the cardio-vascular system [13].

Changes of QT interval length

QT interval is a method of measuring the duration of ventricle repolarization. Its length depends on the follow-

ing factors: the time of the day, tension of autonomic system, concentration of hormones, age, administered drugs, electrolyte disorders. Changes of QT interval depending on the frequency of heart rhythm are significant – in bradycardia it prolongs and as the rhythm accelerates – it shortens. In AN patients, QT interval usually has correct duration, although among cardiologic abnormalities they have, it is one of the most frequent anomalies. Prolonging of QT interval is considered to be a marker of heart arrhythmia in AN patients. It is questionable, whether QT prolonging is a permanent trait of the disease and whether repolarization differs in relation to the severity of the disease. Correction of QT interval towards frequency of heart action is commonly used and the corrected value (QTc) is given. QT dispersion (QTd) is a difference between the longest and shortest duration of QT interval in individual leads of simultaneous ECG [12]. Faccinhi et al. describe the relation between the low concentration of K⁺ in the blood serum and the presence of prolonged QT interval in AN patients which puts them at the risk of arrhythmia while the prolonged QT interval does not appear in normokalemia. Resting heart rate is lower in AN patients when compared with the control group in which the measurement of balance indicators between the tension of the sympathetic nervous system and the vagus nerve activity indicates the dominance of vagus nerve stimulation. It is also important to prevent hypocaliemia in AN patients [9].

It was proven that the increased QT dispersion (QTd) positively correlates with the heart rate variability (HRV). It suggests that the increased QTd may indicate the probability of occurrence of increased activity of the sympathetic system and/or decrease of the vagus nerve tension. According to this, the increased QTd values (in the range of 60-80ms as compared to the values between 20 and 50 ms in healthy people) may mean the risk factor of heart rhythm disorders or sudden death. QT interval and QT dispersion, as is concluded from the examinations, are bigger in female AN patients in comparison with the control group without eating disorders. QT dispersion in these patients shows the negative correlation with the left ventricle weight. Moreover, significant drop of QTd value may appear after the restoration of body weight.

Some time ago, it was discovered that higher QTd values may also occur in healthy female patients, despite their correct body weight. It occurred in those diagnosed in the direction of psychic disorders, such as heavy depression and social phobia, as compared to the control group. It suggests that the reduction of the vagus nerve influence, potentially decreasing threshold of lethal disorders of heart rhythm, may also occur in the patients with other mental disorders but having correct body weight [14].

Takimoto et al. were the first to count QT intervals and their dispersion not only in AN patients, but also in those suffering from bulimia. Their objective was to explain the relationship between heart incidents and low body weight, as well as the issue of malnutrition states in female patients, who had correct body weight but suffered from bulimia. Like the patients affected with AN, those women showed both prolonged interval and QT dispersion, when compared against the control group [15]. This shows that there is a lack of secondary autonomic balance to malnutrition of patients with correct body weight who eat on irregular basis. Clinical significance of QTd changes in bulimia patients remains unclear, since it was confirmed that QTd has a low predictive value in assessment of the risk of sudden death. Because majority of patients who took part in the examination was treated with SSRI during at the time of their discharge, it is possible that anti-depression treatment may also affect the normalization of QTd values. This suggests that the induced with SSRI drugs decrease of sensing or blocking of 5HT₃-serotonin receptors to a larger extent than the decrease of the vagus nerve tension may play a role in the drop of QTd values apart from stabilization of the patient's physical state [14]. QT changes detected in AN patients both in the phase of under nutrition and weight restoration justify the observations pointing out to the possibility of heart automatism disorders and/or reversible damage of the heart muscle in those patients [16].

Examinations with the implementation of power spectral analysis

Examinations of autonomic modulation of heart rate frequency in AN women, carried out by means of power spectral analysis of heart rate variability (HRV) in standing and supine position, revealed a deficit of low and medium frequency of HRV coefficient power, in standing and supine position in AN patients as compared with the control group [17]. This discovery has been analyzed since the moment when it was assumed that the irregularities within the cardio-vascular autonomic system are related to the increase of mortality risk in several diseases. The obtained results are the evidence of disorders in the functioning of cardiac autonomic system in patients with acute phase of AN. In current examinations, uniformed analysis of HR in 48 AN patients revealed significant depletion of HRV depending on the weight. Incorrect HRV values mainly appeared in the spectral analysis, but they were almost absent during deep breathing or in Valsava's Maneuver. The same discovery in diabetics was interpreted as an early symptom of autonomic cardiovascular neuropathy [11]. In other examinations, Kollai et al. analyzed activity of the vagus nerve in 11 AN patients through measuring of HRV changes after cholinergic

blockade. The authors interpreted intensified response in a small group of patients as an indicator of hyperactivity of parasympathetic system [18]. HRV in the patients with normalized weight, does not differ from the control group and changes in functioning of the autonomic cardiac system seem to be reversible. In the future, it would be beneficial to perform an examination to establish whether the patients with rigid cardiac autonomic nervous system function show a different response to anti-psychotic treatment or psychotherapy, as compared against the patients without disorders of autonomic system functioning. Strong influence of the body mass on the results of power spectral analysis deserves attention in the examinations analyzing HRV in other mental disorders such as depression or phobias [11]. Roche et al. studied abnormalities of QT interval in AN patients before and after refeeding. They revealed that the slope of regression line QT/RR was significantly raised in AN patients and it probably reflected the disorders within the autonomic system and was reversible after patients' refeeding. The potential clinical significance of this discovery was emphasized since the rise of the slope of regression line QT/RR was observed in patients diagnosed with life-threatening ventricular rhythm disorders.

The data concerning HRV presented by Roche et al. are associated with the refeedin syndrome appearing in patients. However, it needs emphasizing that in patients with chronic AN, paradoxically, decreased HRV may be present. This phenomenon, accompanied by the increased QT dispersion, may explain the risk of sudden death in this population and considerable increase of mortality rate indicator [19]. In Krantz's et al. examination all the AN patients were below the range of IBW (ideal body weight) and they had lowered level of estrogen and progesterone in the blood serum as compared with the control group. However, the concentration of electrolytes in the blood serum was similar in both the AN and control group. Average QTc interval did not significantly differ between the two groups. However, QT dispersion was significantly raised in AN patients. Fat content was considerably lower and mineral thickness of bones was smaller in AN patients as compared with the control group. AN patients also revealed decreased post-exercise oxygen consumption (VO₂) and higher respiratory quotient (RQ). Significantly lower resting metabolic rate (RMR) was also noticeable in AN patients but that difference was getting smaller when lean body mass (LBM) was corrected. QT dispersion was positively corrected in relation to RQ. Reversible correlation between QT dispersion and VO₂ was observed. However, when RMR was corrected, the correlation with QT dispersion did not remain statistically significant. The relationship between QT dispersion and RMR did not survive after LBM correction.

Lowered RMR in AN patients was well-described and the mechanism of this process is largely explained. Considerable part of this decrease, results from the reduction of the mass of skeleton muscles. With improved nutrition quality, anorexia activity on RMR value ceases to exist. However, some recent research revealed that RMR exerts considerable influence on QT dispersion [20]. Thus, it is suspected that the measurement of resting HRV in AN patients may be clinically used. It is assumed that this measurement may be used as a screening test instead of full, 24-hour monitoring using Holter monitoring. In order to confirm that, more tests are needed to check, whether a given relation of the decrease of the parasympathetic system activity may affect the risk of sudden death observed in this disease [21].

AN leads to incorrect changes in repolarization of ventricles characterized by the increase in relationship between duration of QT and RR intervals. This relationship is significantly correlated with bradycardia, which accompanies eating disorders. Furthermore, those irregularities seem reversible, after medically supervised restoration of correct weight. The role of autonomic heart regulation in relation to adaptation changes concerning ventricle repolarization, seems to be very important: pharmacological sympathetic activation or blockade shows huge influence on QT length and adaptation changes of QT indicator. This supports the idea of the direct influence of cholinergic activation on repolarization of the heart muscle ventricles, independently from the rate adaptation of QT after exclusion of parasympathetic heart activation [19].

Less frequent somatic complications of AN

Apart from arrhythmia, the list of cardio-vascular and pulmonary complications appearing in AN also includes acrocyanosis and pneumomediastinum. Acrocyanosis, described by Klein-Weigl et al. as a means of photoplethysmography of the brachial artery and capillaroscopy. The patients revealed micro-vascular changes, typical for acrocyanosis, such as widening of dilated efferent capillary loops and arterioles and the decrease of speed of vascular flow [22]. Krantz and Mehler described the case of an AN patient with tachycardia, who additionally suffered from cellulitis of the left lower limb resistant to healing. This case should encourage researchers to seek for other, potentially health-threatening complications, that appear when tachycardia is diagnosed in AN patients [23]. Ohwada et al. gave the account of ampulla cardiomyopathy characterized by spacious akinesis of the tip region, with excessive contractility of the base part of the ventricle in 3 young AN women, all of whom reported an episode of hypoglycaemic coma [24]. Sundararaghavan et al. described an inter-

esting case of a pain in the chest with acute beginning assessed at Emergency Department. The pain was secondary to spontaneous mediastinal emphysema in AN patient [25].

Acute and prolonging under nutrition, almost always leads to significant disorders of organism functioning. Those changes foster the occurrence of the refeeding syndrome. There might be some disturbances in the way the human body functions, which fail to compensate the problems resulting from too fast or unbalanced eating.

The main symptoms of refeeding include:

1. Salt and water retention leading to swelling and heart failure further worsened by coexisting heart atrophy;
2. Hypophosphataemia occurring in 27,5% of patients submitted to routine oral nutrition due to serious disturbance of the cell processes which affects almost all systems, starting with energy storing in the form of ATP;
3. Decrease of concentration of a few necessary electrolytes such as potassium, magnesium and vitamins: B1 and B6, etc. that may lead to shocks, rhabdomyolysis as well as the changes in the cardiac conduction system and myocardial contractility;
4. Depletion of thiamine – cofactor of glycolysis, potentially leading to Wernicki's encephalopathy or cardiomyopathy. Even in the case of critical under nutrition, refeeding syndrome and other life threatening abnormalities may be avoided on the condition that feeding is carefully and cautiously conducted in specialist centers having experienced staff.

In order to achieve some therapeutic success, it is essential to treat high risk patients in highly specialized establishments, employing multi-disciplinary teams. Due to high mortality rates related to AN complications (in fact, it has the highest mortality rate among mental diseases,) it is important to start the treatment as soon as possible. It should also be taken into consideration that the risk of refeeding is directly related to the degree of the loss of body weight [26]. Current nutritional recommendations for the adolescents hospitalized because of AN are very preservative: first, small amount of calories, which is next successively increased to avoid refeeding syndrome [27].

Urgent need for new legal regulations

It goes without saying that the current legal state is a huge challenge. Doctors are not allowed to heal AN patients, unless they obtain their consent. This means, their chances of success are considerably lower than in case of other mental diseases. There are no regulations in that field, even though AN-related mortality is incredibly high. In order to save as many AN patients as possible, it is essential to make an accurate and early diagnosis and initiate a prompt treatment. Relevant legal regulations

enabling, in justified cases, to treat patients against their will, are absolutely necessary [28].

Summary

Treating of patients suffering from anorexia nervosa faces numerous obstacles. The first and most vital challenge for a patient and therapist, is to motivate the former to fight the disease. Then, a long and difficult psychotherapeutic work takes place. New research into biology of nutrition brings some hope. Biological therapies may introduce some new quality in care of affected patients. Right now, doctors' task is to assure the best psychotherapeutic and medical care to their patients. The awareness of somatic aspects of eating disorders guarantees that this care becomes more complex and efficient. Various heart rhythm disorders described in the article, electrolyte disturbances, vitamin and their cofactors deficiencies and lastly atrophy of tissues and organs create a huge risk for patients health and life. The above article may constitute a starting point in better understanding of AN biology as well as its severe somatic complications.

References

1. Hoeck H.W. Review of the epidemiological studies of eating disorders, *Int. Rev. Psychiatry*, 1993; 5(1): 61-74.
2. Rajewski A. *Jadłowstręt psychiczny W: Puzyński S., Rybakowski J., Wciórka J. red., Psychiatria Tom 2 Psychiatria Kliniczna*, Wrocław, Elsevier Urban & Partner 2012, s. 481-489.
3. Ziora K., Świder M., Mazur B., Oświęcimska J., Jachimowicz M., Matusik P., Małecka-Tendera E. Ocena surowiczych stężeń wybranych cytokin (IL-1alfa, IL-1beta, IL-2) u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym i otyłością prostą, *Endokrynol. Pediatr.* 2013; 12 (3): 17-30.
4. Korek E., Krauss H., Gibas-Dorna M., Kupsz J., Piątek M., Piątek J. Fasting and postprandial levels of ghrelin, leptin and insulin in lean, obese and anorexic subjects, *Prz. Gastroenterol.* 2013; 8 (6): 383-389
5. Ostrowska Z., Ziora K., Oświęcimska J., Świętochowska E., Marek B., Kajdaniuk D., Wołkowska-Pokrywa K., Kos-Kudła B. Metabolizm kostny, osteoprotegeryna i ligand receptora aktywatora czynnika jądrowego-kappaB a wybrane hormony tkanki tłuszczowej u dziewcząt z jadłowstrętem psychicznym, *Endokrynol. Pol.* 2014; 65 (1): 33-39
6. Niedźwiedzka B., Karowicz-Bilińska A.: Ocena wartości stężeń neuropeptydu Y, leptyny oraz receptora leptyny u nastolatków chorych na anoreksję, *Ginek. Pol.* 2013; 84 (4): 268-276
7. Krysiak R., Okopień B. Niedobór androgenów u kobiet, *Wiad. Lek.* 2013; 66 (4) cz. 2: 369-378
8. Przewoźnik D. A. Selected issues concerning the neurobiology of anorexia nervosa *Neuropsychiatr.* 2013; 8 (3/4): 118-122
9. Faccinhi M., Sala L., Malfatto G., Bragato R., Redaelli G., Invitti C. Low-K⁺ dependent QT prolongation and risk for ventricular arrhythmia in anorexia nervosa. *Int. J. Card.*, 2006; 106: 170-175
10. Kanbur N.O., Goldberg E., Pinhas L., Hamilton R.M., Clegg R., Katzman D.K. Second-Degree Atrioventricular Block (Mobitz Type I) in an Adolescent with Anorexia Nervosa: Intrinsic or Acquired Conduction Abnormality. *Int. J. Eat. Disord.*, 2009; 42: 575

11. Rechlin T., Weis M., Ott C., Bleichner F., Joraschky P. Alterations of Autonomic Cardiac Control in Anorexia Nervosa. *Biol. Psychiatry*, 1998; 43: 361-362
12. Nussinovitch M., Gur E., Kaminer K., Volovitz B., Nussinovitch N., Nussinovitch U. QT variability among weight-restored patients with anorexia nervosa. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 2012; 34: 62-63
13. Vázquez M., Olivares J.L., Fleta J., Lacambra I., González M. Cardiac Disorders in Young Women With Anorexia Nervosa. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2003; 56(7): 669-673
14. Nahshoni E., Yaroslavsky A., Varticovski P., Weizman A., Stein D. Alterations in QT dispersion in the surface electrocardiogram of female adolescent inpatients diagnosed with bulimia nervosa. *Compr. Psychiatry*, 2010; 51: 406-409
15. Takimoto Y., Yoshiuchi K., Kumano H., Yamanaka G., Sasaki T., Suematsu H. QT interval and QT dispersion in eating disorders. *Psychoter. Psychosom.* 2004; 73: 324-328
16. Nahshoni E., Weizman A., Yaroslavsky A., Toledano A., Sulkes J., Stein D. Alterations on QT dispersion in the surface electrocardiogram of female adolescents diagnosed with restricting-type anorexia nervosa. *J. Psychosom. Res.*, 2007; 62: 469-472
17. Kreipe R.E., Goldstein B., De King D.E., Tripton R., Kempinski M.H. Heart rate power spectrum analysis of autonomic dysfunction in adolescents with anorexia nervosa. *Int. J. Eating Disord.*, 1994; 16: 159-165
18. Kollai M., Bonyhay I., Jokkel G., Szonyi L. Cardiac vagal hyperactivity in adolescent anorexia nervosa. *Eur. Heart J.*, 1994; 15: 1113-1138
19. Roche F., Barthélémy J.C., Mayaud N., Pichot V., Divernoy D., Germain N., Lang F., Estoor B. Refeeding normalizes the QT rate dependence of female anorexic patients. *Am. J. Cardiol.*, 2005; 95: 277-280
20. Krantz M.J., Donahoo W. T., Melanson E.L., Mehler P.S. QT Interval Dispersion and Resting Metabolic Rate in Chronic Anorexia Nervosa. *Int. J. Eat. Disord.*, 2005; 37(2): 167-168
21. Melanson E.L., Donahoo W.T., Krantz M.J., Poirier P., Mehler P.S. (2004). Resting and Ambulatory Heart Rate Variability in Chronic Anorexia Nervosa. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 1219.
22. Klein-Weigel P., Rein P., Kronenberg F., et al. Microcirculatory assessment of vascular acrosyndrome in anorexia nervosa and analysis of manifestation factors. *J. Psychosom. Res.*, 2004; 56: 145-148.
23. Krantz M.J., Mehler P.S. Resting tachycardia, a warning sign in anorexia nervosa: case report. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2004; 4:10
24. Ohwada R., Hotta M., Kimura H., et al. Ampulla cardiomyopathy after hypoglycemia in three young female patients with anorexia nervosa. *Intern. Med.*, 2005; 44: 228-233
25. Sundararaghavan S, Pitts TY, Suarez WA, Johnstone C. Chest pain among adolescents with anorexia nervosa. *Pediatr. Emerg. Care.*, 2005; 2: 603-605
26. M.G. Gentile, P. Pastorelli, R. Ciceri, G.M. Manna, S. Collimatedaglia. Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin. Nutr.*, 2010; 29: 627-631
27. A.K. Garber, N. Michihata, K. Hental, M.A. Shafer, A.B. Moscicki. A Prospective Examination of Weight Gain in Hospitalized Adolescents With Anorexia Nervosa on a Recommended Refeeding Protocol. *J. Adolesc. Health*, 2012; 50: 24-25
28. Tylec A., Olajossy M., Dubas-Ślęmp H., Spychalska K. The possibility or coercion treatment? Anorexia nervosa - legal regulations. A case report. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47(3): 531-539

Correspondence address

Nikodem Skoczeń,
 II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej, Samodzielny
 Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie,
 ul. Głuska 1, 20-439 Lublin,
 tel: 606 634 450,
 e-mail: nikodem.skoczen@onet.pl