Anoreksija i imunost

Bendelja, Ivana

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:489276

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

prehrambeno biotehnološki fakultet

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski studij Nutricionizam

Ivana Bendelja

6219/N

Anoreksija i imunost

ZAVRŠNI RAD

Modul: Imunologija za nutricioniste

Mentor: izv. prof. dr. sc. Lidija Šver

Zagreb, 2015.

DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam
Zavod za biokemijsko inženjerstvo
Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Anoreksija i imunost

Ivana Bendelja, 6219/N

Sažetak: Procjenjuje se da od anoreksije boluje 1% žena reproduktivne dobi a glavno je obilježje bolesti značajno prevelik gubitak težine do kojeg dolazi zbog straha od debljanja i želje za umišljenim savršenim izgledom koji je daleko od idealne tjelesne mase. Premali unos hrane vodi k malnutriciji. Nutrijenti imaju važnu ulogu u razvitku i funkcionalnosti imunosnog sustava pa je stoga procjena imunosnog sastava bolesnika s anoreksijom korisna i za procjenu nutritivnog statusa. Poremećaji imunosnog sustava izazvani malnutricijom uzrokuju veću osjetljivost na infekcije, međutim istraživanja su pokazala da pothranjeni anoreksični bolesnici nisu skloni zarazama i vrlo rijetko od njih obolijevaju. Ciljevi istraživanja povezanosti imunosti i anoreksije su smanjiti razvoj bolesti pomoću što ranije dijagnoze i prikladne terapije koja bi bila primjenjiva na što većem broju bolesnika.

Ključne riječi: anoreksija, imunost, infekcija, limfociti

Rad sadrži: 26 stranica, 0 slika, 1 tablica, 59 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnica Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: *Izv. prof. dr. sc. Lidija Šver*

Rad predan: rujan, 2015.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Undergraduate studies Nutrition
Department of Biochemical Engineering
Laboratory for Biology and Microbial Genetics

TITLE

Ivana Bendelja, 6219/N

Abstract: It is asstimated that anorexia affects 1% of women in the reproductive age. Basic characteristics of this disease is significantly too big weight loss, fear of getting fat and the pursuit of a desirable and extremely low weight, which is obviously very far from the ideal body weight. Fewer calorie intake than needed is leading to malnutrition. Nutrients play an important role in the development and functionality of the immune system. The assessment of immunological parameters can be used to evaluate the nutritional status of these patients. In addition, it is very well known that a depleted immune system as a consequence of malnutrition is linked to an increased susceptibility to infection. Literature has pointed out that anorexic patients, even though severely malnourished, are relatively free from infectious diseases. The main goal is to limit the evolution of these illnesses through an early diagnosis and appropriate therapy for as many patients as possible.

Keywords: anorexia, immunity, infection, lymphocite

Thesis contains: 26 pages, 0 figures, 1 tables, 59 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Final work inprintedand electronic (pdf format**) version is depositedin:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: dr. sc. *Lidija Šver*, Associate Professor

Thesis delivered: September, 2015.

Sadržaj

1. UVOD 1
2. TEORIJSKI DIO 2
2.1. Anoreksija nervoza 2
2.1.1. Dijagnoza 3
2.1.2. Predisponirajući čimbenici 3
2.1.3. Klinička slika i posljedice anoreksije 4
2.1.4. Liječenje 5
2.1.5. Utjecaj anoreksije na zdravlje 6
2.2. Imunologija i imunosni sustav 6
2.2.1. Imunologija 6
2.2.2. Nespecifična (urođena) imunost 6
2.2.3. Specifična (stečena) imunost 7
2.2.4. Komponente imunosnog sustava 7
2.2.5 Humoralna imunost 8
2.2.6. Stanična imunost 9
2.2.7. Limfociti 9
2.3. Prehrana i imunosni sustav 11
2.3.1. Mikronutrijenti 13
2.4. Anoreksija i imunosni sustav 15
2.4.1. Stanično posredovana imunost kod anoreksije 16
2.4.2. Limfociti kod anoreksije 17
2.4.3. Citokini kod anoreksije 18
2.4.4. Humoralna imunost i anoreksija 21
2.4.5. Urođena imunost i anoreksija 21
2.4.6. Citokini i neuroendokrini sustav 21
2.4.7. Uloga leptina 22
3. ZAKLJUČAK 24
4. LITERATURA 25

1. UVOD

Proteinsko energetska malnutricija je najčešći uzrok imunodeficijencije kod ljudi te nije ograničena samo na zemlje u razvoju već je često viđena i u bolničkih pacijenata u razvijenim zemljama. Oslabljena stanično posredovana imunost je najčešća posljedica po imunosni sustav zbog proteinsko energetske malnutricije i uzrokuje smanjenu i odgođenu reakciju preosjetljivosti i smanjen odgovor limfocita. Ti poremećaji brzo nestaju nakon prestanka malnutricije to jest nakon uhranjivanja. Međutim, proteinsko energetska malnutricija se rijetko javlja sama te je često dodatno popraćena infekcijama, što oboje može smanjiti uhranjenost i porementiti imunosne funkcije. Ipak, tešto je odrediti točno koji čimbenici proteinsko energetske malnutricije su odgovorni za poremećaje stanično posredovane imunosti. Bolesnici s anoreksijom nervosom čine skupinu ljudi koja na neki način uspijevaju ostati uglavnom otporni na infekcije koje se očekuju kod njihovog stupnja energetskog deficita i malnutricije. Kako bi se pokušao razjasniti taj fenomen i utvrditi utjecaj anoreksije na imunost provedena su brojna istraživanja a sve kako bi se olakšala rana dijagnostika anoreksije i omogućilo pravovremeno i učinkovito liječenje na nutritivnoj, kliničkoj i psihološkoj razini.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. Anoreksija nervoza

Anoreksija nervoza (novi lat. iz grč. *anorexia nervosa,* nesposobnost hranjenja) je poremećaj hranjenja karakteriziran namjernim gubitkom tjelesne težine koji je bolesnik potaknuo i podupire. To je poremećaj kod kojeg adolescenti ili mladi odrasli, obično ženskog spola, nemilosrdno i uspješno teže mršavosti koja rezultira ozbiljnim gubitkom na težini. Obilježena je smetnjama u ponašanju, psihološkim i fiziološkim smetnjama, uključujući povećanu tjelesnu aktivnost, depresiju, opsesivnu zabrinutost zbog hrane, smanjenje krvnog pritiska, pad metabolizma i hormonalne disfunkcije. Pacijenti često pokazuju i simptome drugih psihičkih poremećaja. Javlja se depresija, neprestano razmišljaju o težini i o hrani te prakticiraju kompulzivne rituale poput onih u opsesivno-kompulzivnim poremećajima (Marčinko i sur., 2013).

Glavne značajke ovog poremećaja su: osoba odbija zadržati normalnu tjelesnu težinu, jako je zabrinuta da će se udebljati, pokazuje značajan poremećaj u percepciji oblika ili veličine svoga tijela, gubitak menstruacije kod žena generativne dobi ili kašnjenje menstruacije kod žena u pretpubertetu i gubitak potencije u muškaraca (Koritar i sur., 2014).

U više od 90% slučajeva poremećaj se javlja kod žena , a prosječna dob početka je 17 godina. Rijetko poremećaj počinje u žena starijih od 40 godina. Prevalencija kod žena u kasnijoj adolescenciji i ranoj odrasloj dobi kreće se između 0,5 i 1%. Etiologija anoreksije nervose je nepoznata ali se prepostavlja da važnu ulogu imaju socijalni čimbenici. Adolescenti su jako osjetljivi na svoj izgled, osobito djevojke. Pogledaju li u novine ili emisije vidjet će mršave žene koje su proglašene ljepoticama, dok se punije žene ne spominju na taj način. Mediji inzistiraju na mršavim djevojkama te tako i adolescenti misle kako jedino mršavo može biti lijepo. Punije djevojke počinju biti opsjednute svojom težinom, počinju se izgladnjivati, pojačano vježbati, sve kako bi što prije izgubile na tjelesnoj težini. Osim socijalnih čimbenika smatra se da su neke osobe predodređene za ovaj poremećaj zbog nedefinirane psihološke, genetske ili metaboličke ranjivosti (Lock i sur., 2005).

Moguće je razlikovati dva osnovna oblika poremećaja, i to restriktivni i prežderavajuće-purgativni. Kod restriktivnog tipa anoreksije nervoze gubitak na težini uzrokovan je smanjenim unosom hrane u organizam, no osoba nije uključena u ponašanje prejedanja i pražnjenja. Za razliku od restriktivnog oblika, kod prežderavajuće-purgativnog tipa anoreksije nervoze osoba je obično uključena u ponašanje prejedanja/pražnjenja, kao što

je, primjerice, samoizazovano povraćanje ili zloupotreba laksativa, diuretika, te sredstva za klistiranje (Steinhausen, 2002).

2.1.1. Dijagnoza

Prema Dijagnostičkom i statističkom priručniku za duševne poremećaje (Američka psihijatrijska udruga, 2000), anoreksiju je moguće dijagnosticirati ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji:

A) Odbijanje da se održi tjelesna masa na ili iznad minimalne mase za dob i visinu (gubitak na masi doveo je do održavanja tjelesne mase na razini manjoj od 85 % od očekivane; ili smanjeno dobivanje na masi tijekom rasta koje dovodi do tjelesne mase koja je manja od 85 % od očekivane);

B) Izuzetan strah od dobivanja na masi i debljanja, čak i u slučaju smanjene mase;

C) Poremećen način na koji se doživljava oblik i masa tijela, pretjerani utjecaj oblika i mase tijela na samoprocjenjivanje ili odbijanje prihvaćanja ozbiljnosti niske tjelesne mase;

D) Amenoreja kod žena u reproduktivnoj dobi, tj. odsutnost najmanje tri uzastopna menstruacijska ciklusa. (Amenoreja se uzima u obzir ako se menstruacija ponovo uspostavlja jedino uzimanjem hormona);

U petom izdanju priručnika (Američko psihijatrijska udruga, 2014) uvedene su neke promjene pri kriterijima za dijagnozu anoreksije. Kriterij A više ne uključuje riječ „odbijanje“ već se fokusira na ponašanja poput restrikcije unosa kalorija. Kriterij D je uklonjen pošto se ne odnosi na muškarce, djevojčice u pubertetu, žene na oralnim kontraceptivima te u menopauzi. U nekim slučajevima pacijentice koje zadovoljavaju sve ostale dijagnostičke kriterije za anoreksiju još uvijek imaju menstruaciju što otežava postavljanje dijagnoze.

2.1.2. Predisponirajući čimbenici

Predisponirajućih čimbenika kod anoreksije ima mnogo i najčešće se svrstavaju u tri skupine: biološki, psihološki i socijalni.

• Biološki čimbenici

- genetska predispozicija - istraživanja među članovima obitelji pokazala da je učestalost anoreksije među sestrama 6 puta veća od najveće pojavnosti u općoj populaciji,
- dob - anoreksija se tipično javlja od 14. godine života, a u nekim slučajevima i ranije; već u osnovnoj školi oko 45% djece želi biti mršavije, a 37% djece pokušava smršaviti;

djevojke koje ranije uđu u pubertet smatraju da s njima nešto ne valja, i da s njihovim izgledom nešto ne valja, počinju smatrati da su predebele

– spol - anoreksija se većinom veže uz ženski spol.

• Psihološki čimbenici

Najčešće se spominju depresivnost i anksioznost, nisko samopoštovanje, nezadovoljstvo tijelom, samostalnost u odlučivanju i neke osobine ličnosti. Osobe oboljele od anoreksije imaju nisko samopoštovanje, nezadovoljne su vlastitim izgledom, te imaju smanjenu internalnu osjetljivost ili svjesnost, često su pretjerano, ovisne o okolini, posebice obitelj te su emocionalno osjetljivije. Imaju neobične navike hranjenja, vrlo često hranu označuju kao ″dobru/sigurnu″ i ″lošu/opasnu″ te su izrazito misaono usmjerene na hranu i oblik vlastitog tijela. Kod njih je veća pojavnost nepovjerenja u individualnim odnosima, kliničke depresije, zlouporabe psihoaktivnih tvari te obiteljskih problema. Neke osobine ličnosti predisponiraju osobu za nastanak anoreksije – anksioznost, izbjegavanje novih podražaja te negativna emocionalnost.

• Socijalni čimbenici

Povećana incidencija poremećaja u prehrani u posljednje vrijeme povezana je s tri kulturalna trenda (trend veličanja mršavosti u modnoj industriji, trend jačanja farmaceutske i prehrambene industrije te sve veća ravnopravnost žena u društvu). Adolescenti često čitaju modne časopise te gledaju razne emisije. Većina žena koje su tamo prikazane su mršave i zgodne što ih potiče na razmišljanja. Zašto i one nisu takve? Možda bi mogle postati kao one? Kako bi to ostvarile počinju manje jesti ili čak koristiti farmaceutske prizvode za mršavljenje (Ambrosi Randić, 2004).

2.1.3. Klinička slika i posljedice anoreksije

Prve indikacije su zabrinutost u pogledu tjelesne težine i smanjenje unosa hrane. Zaokupljenost i tjeskoba obzirom na tjelesnu težinu povećavaju se iako se mršavi. Većinom ih liječniku dovode roditelji radi žaljenja na bolove, mučnine, opstipacije. Bolesnici se ne tuže na anoreksiju ili gubitak tjelesne težine te redovito odbijaju terapiju. Dominira gubitak tjelesne težine koji nastaje kao posljedica smanjenja ukupnog unosa hrane u organizam. Prevladava strah od dobivanja na tjelesnoj težini, pokušavaju kontrolirati život kontroliranjem prehrane. Također su izraženi endokrini i metabolički poremećaji, npr. izostanak menstruacije, biokemijski i hematološki poremećaji, promjene na EKG-u (Steinhausen, 2002).

Gladovanje i „čišćenje“ organizma može dovesti do poremećaja općeg zdravstvenog stanja. Može se razviti anemija te doći do oštećenja bubrežne funkcije, što je često praćeno

dehidracijom i hipokalijemijom. Također se mogu javiti i kardiovaskularni problemi poput teške hipotentije i aritmije što se može primjetiti na nalazima EKG-a. Mogući su i dentalni problemi te osteoporoza koja je rezultat smanjenog uzimanja i apsorpcije kalcija, smanjene sekrecije estrogena te povećane sekrecije kortizola (Ambrosi Randić, 2004).

2.1.4. Liječenje

Liječenje anoreksije je teško i zahtjevno, a recidivi su česti. Liječenje je također i dugotrajno te traje mjesecima ili godinama. Bolesnici često odbijaju terapiju jer oni uopće ne shvaćaju da su bolesni. Ljuti su na sve koji im žele pomoći jer u većini slučajeva samo smatraju da im žele kontrolirati život što je čest slučaj kada je u pitanju obitelj koja želi pomoći. Bolesnici ne slušaju ničije savjete, pa čak ni od svojim najbližih, oni postaju sve zadovoljniji svojim izgledom te nastavljaju tim putem. Čak i kada postanu premršavi još uvijek nalaze mane i dijelove tijela na kojima su još uvijek predebeli te nastavljaju s prejedanjem. Bitno je liječenje započeti što prije jer je uspješnost liječenja najveća u doba adolescencije, a najmanja je u fazi kad bolest postane kronična.

Biologija anoreksije je vrlo složena. U etiologiji imaju veliku ulogu disfunkcionalnosti dopaminskog i serotoninskog sustava, kao i sustava endogenih opijata. Iako su rezultati često kontradiktorni, neuroendokrinološke studije pokazale su porast dopaminske neurotransmisije. S druge strane, studije slikovnog prikaza pokazale su pojačano vezanje dopamina za dopaminske D2-receptore što govori u prilog smanjenoj razini dopamina u strijatumu. Po tome možemo zaključiti da uzimanje hrane dovodi do smanjenja otpuštanja dopamina u mezolimbičkom sustavu te na taj način hrana izaziva uobičajeni osjećaj ugode ili nagrade.

Farmakoterapija anoreksije može se promatrati samo ako jedan segment u sklopu multidisciplinarnog pristupa. Cilj liječenja je postići i održati poželjnu tjelesnu težinu, promijeniti stavove o sebi i prehrani te uspostaviti primjerene prehrambene navike.

Antidepresivi nisu pokazali učinak u oboljelih od anoreksije te se stoga ne preporučuju u ovoj indikaciji, osim ako je prisutan komorbiditet s depresivnim poremećajem ili anksioznim poremećajima. Antipsihotici nove generacije primjenjuju se kod anoreksije ponajprije radi činjenice da dovode do porasta apetita i tjelesne težine kod oboljelih od shizofrenije i bipolarnog poremećaja, ali i s obzirom na poremećaj dopaminskog i serotoninskog sustava u anoreksiji. Zbog male količine dokaza antipsihotici se smatraju terapijom drugog izbora u liječenju anoreksije. U terapiji kod djece i adolescenata psihofarmaci se ne smatraju terapijom prvog izbora, zbog nedostatka dokaza o djelotvornosti (Marčinko i sur., 2013).

2.1.5. Utjecaj anoreksije na zdravlje

Osobe koje obole od anoreksije većinom na početku nisu svjesne da su oboljele. Počinju manje jesti, unositi manje kalorija te tako mršave. S vremenom gube na tjelesnoj težini i to im se sviđa, čak i odbijaju pomoć kada se već jave znakovi bolesti. No u jednom vremenskom razdoblju obično shvate što im se događa i da su stvarno bolesne te prihvate liječničku pomoć.

Liječenje je potrebno započeti što ranije kako ne bi postala kronična te kako bi se smanjio rizik od komplikacija. Na djelovanje anoreksije najosjetljivije je srce. Smanjuje se mišićna masa u rukama i nogama, isto tako i srca. Stijenke srca postaju tanke i slabe, klijetke se povećavaju. Funkcija srca je ometena i ono ne može pravilno pumpati krv. Razina krvnog tlaka pada, a jetra i bubrezi počinju otkazivati. Vraćanjem izgubljenih kilograma i unosom potrebnih vitamina i minerala, srce se nakon nekog vremena potpuno oporavlja. Kod anoreksije srce može raditi presporo. Kada je srce slabo, ono svakim otkucajem pumpa manje krvi kako bi održalo zadovoljavajuću cirkulaciju krvi. Anoreksija oslabljuje srce toliko jako da ono ne može pumpati brže. No, srce može raditi i prebrzo. To može povećati rizik od nastanka manjka elektrolita, kao što su kalij i magnezij. Kada razina elektrolita padne, može doći do sužavanja klijetki srca te do srčanog udara. Anoreksične osobe češće padaju u nesvijest, imaju problema s koncentracijom i promjenama raspoloženja zbog pada krvnog tlaka (Fairburn i Harrison, 2003).

2.2. Imunologija i imunosni sustav

2.2.1. Imunologija

Imunologija je relativno mlada biomedicinska znanost koja proučava imunost (lat. *immunitas*-otpornost, neprimljivost), tj. sposobnost organizma da se odupre djelovanju stranih tvari (antigena). Pojam imunost u širem smislu danas je proširen na specifične i nespecifične reakcije protiv najrazličitijih antigena, a ne samo mikroorganizama i toksina, u smislu očuvanja antigenskog i genskog integriteta organizma. Imunost u najužem smislu obično uključuje samo specifičnu imunost (Andreis i sur., 2009).

2.2.2. Nespecifična (urođena) imunost

Nespecifična (urođena, prirođena) otpornost na brojne antigene postoji trajno u organizmu i prije dodira s njima. Čini prvu crtu obrane i od rođenja osigurava vrlo dobru

zaštitu protiv većine mikroorganizama. Ako antigen prodre kroz tu zaštitu, pojavljuje se specifična imunost koja je nadograđena na nespecifičnu imunost i usko s njom surađuje. One se zajedničkim djelovanje dopunjuju i pojačavaju, čime postižu mnogo učinkovitiju ukupnu obranu. Na učinkovitost nespecifične obrane utječu brojni čimbenici, kao što su: spol, dob, genska podloga, prehrana, razne bolesti jedinke te primjena imunosupresijskih i imunostimulacijskih tvari (Andreis i sur., 2009).

Mehanizmima nespecifične imunosti se smatraju anatomske, fiziološke, stanične i upalne zapreke koje štite organizam. Anatomske zapreke su najvažniji organi u nespecifičnoj obrani, koji zaštićuju organizam od prodora brojnih uljeza. To su koža i sluznice koje fizički, mehanički i kemijski spriječavaju ulazak antigena. Fiziološke zapreke su značajke organizma koje onemogućuju djelovanje antigena. To su temperatura, sadržaj kisika, pH tkiva i kemijske tvari. Stanične zapreke su makrofagi i prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer cell*, NK). Makrofagi lutajući kroz tkiva pronalaze, proždiru i razgrađuju mikroorganizme i različite strane tvari. Nakon bilo kakva oštećenja tkiva pojavljuje se upala, slijed vaskularnih, neuroloških, humoralnih i celularnih događanja koja najprije razaraju, razrjeđuju ili ograđuju štetnu tvar, a poslije zacijele prouzročenu ozljedu te to predstavlja upalnu zapreku (Karamehić i Dizdarević, 2007)

2.2.3. Specifična (stečena) imunost

Specifična imunosna reakcija nastaje nakon ulaska određenog antigena u organizam. U primarnoj reakciji stvaraju se specifični efektori imunosti, humoralni i celularni. Humoralni su protutijela, a stanični su izvršioci limfociti. Specifična imunost je otpornost na upravo na onaj antigen koji je ušao u organizam i izazvao reakciju imunosnog sustava.

2.2.4. Komponente imunosnog sustava

Imunosni sustav nije lokaliziran, nego se u odrasla čovjeka sastoji od otprilike 1 kg limforetikularnih organa i tkiva difuzno raštrkanih u tijelu. Potporna mreža tkiva, građena od nepokretnih retikularnih stanica i vlakna, udomljuje različite pokretne stanice.

Organe imunosnog sustava možemo podijeliti na primarne i sekundarne. Primarni organi imaju središnju ulogu u razvoju i u kasnijem održavanju limfnog sustava. Sekundarni limfni organi daju utočište objema populacijama limfocita. U perifernim limfnim organima limfociti recirkuliraju, međusobno surađuju i djeluju. Zahvaljujući bogatoj limfnoj i krvnoj mreži olakšano je seljenje stanica unutar imunosnog sustava. Stanice imunosnog sustava su

limfocitne stanice, fagociti i posredničke stanice. Limfocitne stanice su osnovni nositelji svih vrsta specifične imunosti. Razlikujemo tri vrste limfocita: limfocite T, limfocite B i NK stanice. Fagociti prerađuju antigen, predočuju ga limfocitima, a uključuju se i u završnu fazu specifične imunoreakcije. Posredničke stanice uključuju se u već pokrenutu imunoreakciju izlučivanjem različitih, biološki vrlo učinkovitih tvari koje pojačavaju imunoreakciju, a katkad oštećuju i vlastito tkivo. U imunosne reakcije uključeni su još i geni te i neke druge molekule. Imunoglobulinska supergenska porodica uključuje, uz gene za slobodne i površinske imunoglobuline, još i gene glavnog kompleksa tkivne podudarnosti, antigenske receptore limfocita T, poliimunoglobulinski receptor, različite adhezijske molekule, čimbenike rasta, limfocitne biljege i sl. Imunoglobulinski geni i geni za receptore limfocita T smješteni su na više neovisnih kromosoma i prije ekspresije podvrgnuti su intenzivnom preslagivanju, pri čemu nastaju nove kombinacije gena, a jedan se dio genoma ireverzibilno gubi. Imunoglobulini su heterodimerne molekule sastavljene od dvaju istovjetnih lakših lanaca i dvaju istovjetnih teških lanaca povezanih disulfidnim vezama. Četverolančana dvovalentna imunoglobulinska molekula može djelovati kao slobodno protutijelo ili površinski antigenski receptor limfocita B. Antigenski receptor limfocita T je sastavljen od dvaju lanaca α i β koji započinju varijabilnim polovicama koje oblikuju jedno vezno mjesto molekule. Glavni sustav tkivne podudarnosti (engl. *major histocompatibility complex*, MHC) su membranski proteini čije vanjske izvanstanične domene imaju žljebove u koje sjedaju peptidni ulomci. Postoje dvije vrste molekula MHC što ih prepoznaju dvije različite vrste limfocita. MHC skupine I se nalaze na svim stanicama koje imaju jezgru a MHC skupine II na površini makrofaga, dendritičkih stanica i B stanica. Sustav komplementa je biokemijski sustav tridesetak spojeva, pretežito enzima u izvanstaničnoj tekućini, koji se aktivira u humoralnoj imunosti te u nekim oblicima imunološke preosjetljivosti i autoimunosnih bolesti. Posrednici stanične imunosti su brojne biološki vrlo učinkovite tvari što ih izlučuju senzibilizirani limfociti T s antigenom. Posrednici anafilaktičke preosjetljivosti su histamin, serotonin ili leukotrieni, izlučuju se iz mastocita i bazofilnih leukocita u tijelu anafilaktičke reakcije (Andreis i sur., 2009).

2.2.5 Humoralna imunost

Humoralna je imunost posredovana protutijelima. Ona se stvaraju nakon ulaska nekog antigena u organizam, bilo slobodnog topljivog, bilo vezanog za površinu neke čestice. Završni oblici diferencijacije limfocita B sintetiziraju te glikoproteine i izlučuju ih u izvanstaničnu tekućinu, u plazmu i u sekrete. Jedan dio molekule obavlja funkciju

prepoznavanja, a drugi dio uključuje nespecifične mehanizme za razaranje i uklanjanje antigena. Humoralna se imunost može prenijeti u neimunu jedinku prijenosom specifičnog antiseruma (Abbas i Lichtman, 2011).

2.2.6. Stanična imunost

Stanična je imunost posredovana stanicama, pretežito limfocitima T i makrofagima. Obično se razvija pri ulasku nekih unutarstaničnih bakterija, virusa, stanica transplantata ili tumora. Osnovni izvršni mehanizam sastoji se u izravnom citotoksičnom izvanstaničnom djelovanju limfocita T ili učinku njihovih humoralnih produkata (citokina) koji na najrazličitije načine pridonose uništenju ciljnih stanica. Uz limfocite T, koji su nosioci stanične imunosti, u reakciju se uključuju i makrofagi, pa i ostale stanice koje zadobiju sposobnost lize i fagocitoze. Prepoznavanje cilja ne uključuje samo tuđe antigenske determinante nego i istodobno prepoznavanje vlastitih antigena tkivne podudarnosti. Stanična se imunost može prenijeti iz imune u neimunu jedinku samo limfocitima T, a ne serumom (Karamehić i Dizdarević, 2007).

2.2.7. Limfociti

Limfocit je naziv za sve razvojne stadije limfocita, od kojih neki nemaju izgled tipičnog limfocita. Neke skupine limfocita, kao i neki razvojni stadiji limfocita imaju posebne morfološke značajke prema kojima se razlikuju od tipičnog limfocita (Karamehić i Dizdarević, 2007).

Većina limfocita ima slična morfološka obilježja, međutim kriju se i velika fenotipska i funkcijska raznolikost. Međusobno se razlikuju prema podrijetlu, vrsti receptora za antigen, izražaju membranskih biljega, smještaju u perifernim limfnim organima i načinu aktivacije. Svi se limfociti mogu razvrstati u populacije i subpopulacije. Razlikuju se tri osnovne populacije limfocita: limfociti T (nastaju u timusu), limfociti B i prirodno ubilačke stanice ili stanice NK (nastaju u koštanoj srži). Limfociti T i stanice NK nosioci su stanične imunosti, dok si limfociti B nosioci humoralne imunosti.

Sazrijevanje limfocita odigrava se u dvije faze: u prvoj se stvaraju zrele imunokompetentne stanice (primarna diferencijacija limfocita), a u drugoj se iz zrelih stanica nakon susreta s tuđim antigenom razvijaju i diferenciraju efektorske stanice imunosnog odgovora (sekundarna diferencijacija limfocita). Tijekom primarne diferencijacije događaju se dva ključna procesa: preuredba gena za antigenski receptor i izražaj receptora na membrani te

odabir limfocita koji su izrazili receptor za antigen. Odigrava se bez tuđeg antigena, ali je za njihov razvoj potrebna prisutnost vlastitih antigena (Andreis i sur., 2009).

Limfociti B prolaze kroz nekoliko razvojnih stadija koji se dijelom zbivaju u primarnom, a dijelom u sekundarnim limfnim organima. Dok je sazrijevanje limfocita B u koštanoj srži unaprijed programirani slijed događaja, neovisnih o podraživanju stranim antigenom, sazrijevanje u sekundarnim organima ovisno je o stranim antigenima i podložno regulacijskom utjecaju limfocita T.

Tijekom sazrijevanja u timusu, novopridošle usmjerene prastanice limfocita T iz koštane srži prolaze niz dioba te niz genotipskih i fenotipskih promjena, pri čemu stječu značajke zrelih imunokompetentnih limfocita. Tijekom sazrijevanja limfocit T postaje spregnut na vlastito, tj. prepoznaje antigen samo kad je predočen u sklopu s vlastitim molekulama MHC na predočnim stranica, a postaje i tolerantan na vlastito (Tobias i sur., 2011). Subpopulacije limfocita T možemo podijeliti prema T staničnom receptoru (T-αβ i T-γδ) te prema ulozi u imunosnom sustavu na stanice urođene imunosti (T-γδ i NK stanice) i na stanice stečene imunosti. Potonje se razlikuju prema ulozi i diferencijacijskim antigenima (engl. *cluster of differentiation*; CD) na $CD4^+$ T limfocite, odnosno stanice koje prepoznaju antigen predočen u sklopu molekula MHC skupine II te šalju signale drugim stanicama (engl. *T helper;* T_H, pomoćnički T limfociti) i $CD8^+$ citotoksične T limfocite koji prepoznaju antigene predočene u sklopu molekula MHC skupine I i sudjeluju u staničnoj imunosti. Pomoćnički T limfociti usmjeravaju imunosni odgovor lučenjem citokina na humoralni (T_H2 su stanice humoralne imunosti i proizvode interleukine (IL) 4, 5, 6 i 10) i stanični odgovor (T_H1 su stanice stanične imunosti i proizvode interferon γ (IFN-γ), čimbenik tumorske nekroze (engl. *tumor necrosis factor*; TNF) i IL-2).

2.2.8. Citokini

Citokini su niskomolekularni glikoproteini koji posreduju međustaničnu komunikaciju. Potiču aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju stanica, posreduju i reguliraju imunoreakcije i upalne procese a mogu djelovati i citotoksično. Sve se više razvrstavaju na temelju njihove građe, ili još češće na temelju građe njihovih receptora.

Interleukini su citokini koji su dobili ime po tome što ih luče leukociti i djeluju na leukocite, no mogu ih lučiti i druge stanice. Poznato je oko 35 interleukina, a dobro su poznata svojstva dvadesetak interleukina. Neke interleukine luče primarno monociti-makrofagi, a ostale luče uglavnom limfociti T.

Kao dva najvažnija citokina navode se čimbenik tumorske nekroze TNF) i limfotoksin (LT) za koje kodiraju geni unutar kompleksa MHC, pa imaju sličnu građu i djelovanje.

Proizvode ih različite stanice: TNF proizvode u prvom redu monociti-makrofagi, a LT citotoksični limfociti T.

Citokinski se receptori dijele na: porodicu hematopoetina (tip I receptora), porodicu interferona (tip II receptora), porodicu receptora za TNF, porodicu s receptorom poput imunoglobulina i porodicu kemokinskih receptora. Neki istraživači navode i šestu vrstu citokinskih receptora koja se podosta razlikuje od građe ostalih receptora (Andreis i sur., 2009).

2.3. Prehrana i imunosni sustav

Prehrana se već stoljećima povezuje s raznim aspektima zdravlja pa tako i s imunosnim sustavom, a u zadnjih desetak godina istraživanja su potvrdila da nedostatak nutrijenata utječe na imunosne odgovore i učestalost infekcija što vodi k većoj smrtnosti pogotovo u djece (Andreis i sur.,2009).

Proteinsko energetska malnutricija je najraširenija vrsta malnutricije i česta je u zemljama u razvoju, a utječe na slabljenje stanično posredovane imunosti, smanjenje stvaranja citokina, promjenu broja T limfocita, fagocitoznih stanica, smanjenje koncentracije sekrecijskog imunoglobulina A te na smanjenje broja komponenti sustava komplemenata (enzimska kaskada koja pomaže u obrani od infekcija) (Andreis i sur., 2009). Nedostatak pojedinih nutrijenata također rezultira promjenama u imunosnim odgovorima. Relativno blagi nedostatak sljedećih mikronutrijenata ima važan utjecaj na imunosni sustav: cink, selen, željezo, bakar, vitamini A, C, E i B6 te folna kiselina. Kod proteinsko energetske malnutricije javlja se atrofija limfnih organa, tako se na primjer smanjuje veličina i težina timusa. Dolazi do smanjene kortikomedularne diferencijacije, manje je limfocita, a Hassallova tjelešca timusa su povećana, promijenjena i ponekad kalcificirana. Nedostatak limfocita je primjećen i oko krvnih kanalića u slezeni i u parakortikalnom području ovisnom o limfnim čvorovima u timusu**.** Većina obrambenih mehanizama domaćina je kod proteinsko energetske malnutricije oslabljena i to već kod umjerenog deficita. Kožna odgođena preosjetljivost (kožne upalne reakcije koje se javljaju 48-72 sata nakon doticaja s antigenom a izazvane su mononuklearnim leukocitima) se vraća u normalno stanje nakon nekoliko tjedana ili mjeseci nutritivne terapije. Kao posljedica malnutricije dolazi i do smanjenja zrelih, potpuno diferenciranih T limfocita zbog smanjenja aktivnosti timusnog faktora u serumu. Količina $CD4^+$ stanica koje imaju brojne uloge u imunosnom sustavu, značajno je smanjena, a umjereno je smanjen i broj citotoksičnih $CD8^+$ stanica. Omjer $CD4^+$ i $CD8^+$ stanica smatra se indeksom uhranjenosti i nešto manji nego kod dobro uhranjenog ispitanika. Smanjenje broja stanica koje proizvode

protutijela i smanjenje sekrecijskog imunoglobulina se pripisuje smanjenoj proliferaciji limfocita i sintezi DNA zbog čega dolazi do manje pomoći od strane T limfocita. Sve navedeno je najvjerojatnije rezultat inhibicijskih čimbenika i nedostatka esencijalnih nutrijenata u plazmi bolesnika. Koncentracijaprotutijela iz seruma je obično nepromijenjena kod proteinsko energetske malnutricije, međutim, afinitet protutijela je smanjen kod bolesnika s malnutricijom čime se objašnjava veća koncentracija kompleksa protutijelo-antigen. Nakon imunizacije s virusnim cjepivom koncentracija sekrecijskog imunoglobulina A (sIgA) je manja dok se koncentracija imunoglobulina M (IgM) u sekretu povećava što može ukazivati na više kliničkih stanja kao što je septikemija često uočena kod pothranjene djece. Proteinsko energetska malnutricija (PEM) utječe i na fagocitozu. Komplementarna molekula je nužna meta antigena tijekom imunosnog odgovora, a koncentracije i aktivnost većine komplementarnih komponenti su smanjene. Najbolje je opisano smanjenje komponentia komplemenata 3 i 5 (C3-protein igra ključnu ulogu u aktivaciji sustava komplemenata, a njegov deficit značajno povećava šanse za bakterijsku zarazu dok C5-protein ima važne uloge kod upala), čimbenika B i ukupne hemolitičke aktivnosti. Narušena je metabolička aktivacija i mehanizam intracelularnog uništavanja bakterija. Nedavna istraživanja na ljudima i životinjama pokazala su da je kod PEM-a poremećena proizvodnja nekih citokina uključujući interleukine 1 i 2 te interferona γ (Powell i sur.,2002). Ona također utječe i na sposobnost pravilnog odgovora T limfocita na citokine (Tablica 1).

Tablica 1. Utjecaj deficita hrane i makronutrijenata na imunosni sustav

NEDOSTATAK	SMANJENJE	POVEĆANJE
HRANA	Imunokompetencija Omjer $CD4^+/CD8^+$ stanica Koncentracija komplementa u plazmi	Cirkulirajući B limfociti i protutijela
ENERGIJA	Ekspresija tumorskih virusa Proliferacija autoreaktivnih B1 limfocita Koncentracija proupalnih i T_H1 citokina	Proliferacijski odgovor T limfocita
PROTEINI I PROTEINSKO-ENERGETSKA MALNUTRICIJA	Humoralni i stanično posredovani odgovori Kasna dodirna (kontaktna)	Oksidativni stres T_H2 tolerancija T limfociti slezene

	preosjetljivost Koncentracija cirkulirajućeg imunoglobulina G Sposobnost obnavljanja tkiva Funkcija makrofaga	
AMINOKISELINE (POSEBNO ARGININ I GLUTAMIN)	Imunokompetencija; smanjen rast i razvoj T limfocita (Arg), integritet timusa (Arg), izvor energije za leukocite (Gln)	
NUKLEINSKE KISELINE	Aktivnost prirodno ubilačkih stanica Oporavak kod sepse Stanično posredovani imunosni odgovori	
MASNE KISELINE	Upala (n-3 masne kiseline) Struktura i fluidnost staničnih membrana	Imunosupresija (uglavnom zasićene masne kiseline)

2.3.1. Mikronutrijenti

Neki od mikronutrijenta koji su potrebni našem tijelu imaju bitnu ulogu u metaboličkim putevima te su važni za funkcioniranje stanica imunosnog sustava. Iako je nedostatak samo jednog mikronutrijenta vrlo rijedak (osim u slučaju željeza, vitamina A i cinka), često se događa da takva malnutricija dodatno komplicira proteinsko energetsku malnutriciju i druge sistemske bolesti. Malnutricija je kod ljudi najčešće uzrokovana kombinacijom nedostatka više različitih nutrijenata. Promjene u imunosnom sustavu događaju se ubrzo nakon smanjenja unosa mikronutrijenata te ovise o vrsti nutrijenta, njegovoj interakciji s drugim nutrijentima, stupnju deficijencije, prisutnosti upale te o starosti ispitanika. Međutim, pretjerivanje s unosom većine mikronutrijenata također dovodi do nepoželjnih promjena imunosnog sustava.

U istraživanju Hadigan i suradnika (2000) pokazalo se da više od polovice bolesnika s anoreksijom ne uspijeva zadovoljiti potrebe za vitaminom D, B12, kalcijem, folatom, cinkom, magnezijem i bakrom.

Nedostatak vitamina A smanjuje broj leukocita, masu limfnog tkiva, broj komponenti sustava komplementa, otpornost na tumore, broj prirodno ubilačkih stanica, broj imunoglobulina E i G specifičnih za antigene, broj T_H2 citokina te ugrožava rad T limfocita. Pritom se povećava sinteza interferona γ, citokina koji ima važnu fiziološku ulogu kod formiranja urođenih i stečenih imunosnih odgovora, a njegov nedostatak stvara predispoziciju domaćina za mikrobiotičku infekciju te je utvrđeno i da IFN-γ spriječava razvoj tumora tako da pospješuje imunosni odgovor domaćina putem još nerazjašnjenog mehanizma (Ikeda i sur., 2002). Uzimanje suplemenata vitamina A pozitivno djeluje na proliferaciju limfocita, otpornost na tumore i citotoksičnu aktivnost T limfocita. Pretjeran unos vitamina A ima katalizacijski učinak vjerojatno tako da inhibira apoptozu (programiranu (netraumatsku) smrt stanice koja nastaje kod višestaničnih organizama).

Nedostatak piridoksina (vitamina B6) smanjuje broj limfocita i proliferaciju, masu limfnog tkiva, odbijanje transplantiranog presatka, proizvodnju interleukina 2, odgovor dodirne (kontaktne) preosjetljivosti te odgovore na protutijela. Slične posljedice ima i nedostatak drugih vitamina B kompleksa pa tako nedostatak vitamina B12 ometa fagocitoznu funkciju, smanjuje odgovor dodirne preosjetljivosti i proliferaciju T limfocita, vitamin H (biotin) smanjuje masu timusa, odgovor na protutijela, proliferaciju limfocita a gotovo jednako djeluje i nedostatak pantotenske kiseline, tiamina (B1) i riboflavina (B2).

Vitamin D stimulira razvoj monocita i makrofaga i fagocitozu te selektivno ima supresijski utjecaj na aktivnost T_H1 ali ne i na aktivnost T_H2 ili $CD8^+$ stanica.

Deficit bakra znači smanjenu proizvodnju protutijela, interleukina 2, smanjenu proliferaciju T limfocita i fagocitoznu aktivnost te smanjen respiratorni prasak neutrofila (prilikom stimulacije kemotaktičnim sredstvima poput estera forbola ili fagocitoznih čestica, neutrofili naglo povećavaju potrošnju kisika (Hopkins i Failla,1995) kod glodavaca dok kod ljudi također smanjuje proliferaciju T limfocita i povećava broj B limfocita. Također, bakar je važan za aktivnost komplemenata, integritet staničnih membrana i strukturu imunoglobulina.

Nedostatak magnezija povećava broj stanica timusa, eozinofila, interleukina 1 i 6, TNF-α i razinu histamina te smanjuje aktivnost komplemenata. Magnezij utječe na citotoksičnost T limfocita putem interakcija s adenozin trifosfatom i adhezijskim molekulama. Komponenta je i nekih metalnih enzima (Powell i sur., 2000).

2.4. Anoreksija i imunosni sustav

Praćenjem bolesnika s anoreksijom tijekom dužeg vremena ustanovila se velika smrtnost i mordibitet. Do smrti dolazi posljedično zbog izgladnjivanja koje uzrokuje mnoge komplikacije uglavnom povezane s imunosupresijom. Tijekom liječenja od anoreksije i tako zvanog uhranjivanja dolazi do povećanja količine izvan stanične vode već nakon dva do četiri tjedna te dolazi do promjena u potrošnji energije pri mirovanju, promjena u termičkom efektu hrane i respiratornom kvocjentu. Unatoč činjenici da sve promjene kroz koje prolazi organizam obolio od anoreksije mogu utjecati na funkcije imunosnog sustava, mali broj istraživanja je usmjeren na proučavanje imunosnih odgovora kod te bolesti, a podatci ukazuju na to da svi bolesnici ne pokazuju homogene odgovore pri mjerenju imunosnih parametara (Armstrong-Esther i sur., 1978).

Iako je opće prihvaćeno mišljenje kako je hematologija bolesnika s poremećajima u hranjenju u normalnim okvirima, hematološki poremećaji kao što su anemija, leukopenija, limfopenija i trombocitopenija su istaknuti kao česta pojava kod uznapredovale anoreksije. Učestalost tih poremećaja mogla bi biti i podcijenjena zbog nedostatka sistematskih hematoloških ispitivanja u bolesnika s anoreksijom (Bailly i sur., 1994).

Kod anoreksije se javljaju niske vrijednosti leukocita što ukazuje na povećan rizik za leukopeniju (smanjen broj leukocita ispod normalnih vrijednosti) i limfocitozu (povećan ukupni broj ili udio limfocita u krvi) (Marcos i sur., 1993).

Proteinsko energetska malnutricija je čest uzrok imunodeficijencije i negativno utječe na stanično posredovanu i humoralnu imunost te na fagocitoznu funkciju i sustav komplemenata (McMurray i sur., 1981). Stoga malnutricija vodi k povećanoj učestalosti i ozbiljnosti infektivnih bolesti, atrofiji timusa i propadanju perifernog limfnog tkiva (Chandra i sur., 1994). Unatoč tome što je infekcija jedan od čestih uzroka smrti kod bolesnika s anoreksijom, prije nego što dođe do najrazvijenijeg stadija bolesti, bolesnici su, iako ozbiljno pothranjeni, vrlo otporni na infektivne bolesti (Wade i sur., 1985). Izgladnjivanje djeluje supresivno, a hranjenje aktivira određene infekcije. Zbog toga se pojava gripe kod bolesnika smatra dobrim znakom. Smanjeni unos željeza s njegovim istovremenim odstranjivanjem iz jetre i slezene tijekom akutne faze odgovora rezultira smanjenjem ukupnog cirkulirajućeg željeza u tijelu te stoga i inhibicijom proliferacije bakterija jer je kelacija željeza nužna za bakterijski rast (Kontoghiorghes i Weinberg, 1995). Kako je prehrana anoreksičara uglavnom manjkava na ugljikohidratima i energiji, dok je unos proteina i masti kod većeg broja bolesnika relativno dovoljan, nedostatak proteina koji vežu bakar, cink i željezo i nedostatak

vitamina je rijedak (Dowd i sur., 1983). Komplikacije bolesnika s anoreksijom se razlikuju od onih s proteinsko energetskom malnutricijom. Razlike između stanja imunosnog sustava kod anoreksije u kojem on ostaje naizgled neočekivano očuvan i kod običnog izgladnjivanja mogle bi nastajati zbog individualnih varijabilnosti u unosu mikro i makronutrijenata kod anoreksičnih bolesnika (Brambilla i sur., 1996). Kada malnutricija nije liječena i kada nastupi gubitak težine 40% ili veći doći će do odsutstva osjetljivosti i reaktivnosti organizma na razne antigene i štetne utjecaje (što se ustanovilo negativnim odgovorima na kožne testove kasne dodirne preosjetljivosti) te do neutropenije i ispoljavanja infekcija (Pertschuck i sur., 1982).

2.4.1. Stanično posredovana imunost kod anoreksije

Rezultati istraživanja stanično posredovane imunosti kod anoreksije su kontraverzni. Neka istraživanja pokazuju stanične abnormalnosti dok su druga ustanovila normalnu ili veću brojnost populacija T limfocita kod bolesnika s anoreksijom skupa s normalnom proliferacijom limfocita kao odgovor na stimulaciju mitogenima (Golla i sur., 1981).

Poznato je da nutritivni status ima utjecaj na imunokompetentne stanice, te je kod proteinske malnutricije oštećen broj i funkcionalnost tih stanica (Schlesinger i sur.,1995). Prema istraživanju Silbera i Chana (1996), ispitivanje imunosnih funkcija citofluorometrijom nije pokazalo značajno oštećenje imunosnog sustava kod adolescentica s anoreksijom. Takvi podatci su konfliktni s drugim istraživanjima anoreksije koja su se bavila određivanjem subpopulacija limfocita pomoću protočne citometrije a u kojima se pokazalo da je broj CD4, CD8 i CD57 T limfocitaznačajno smanjen u usporedbi s kontrolnim skupinama (Marcos i sur., 1993). Neke se razlike u rezultatima mogu pripisati različitostima između dobi ispitanika i trajanju bolest. Smanjen broj T limfocita uočen kod odraslih s anoreksijom mogao bi biti povezan s njihovim dugotrajnim stanjem povišenog kortizola u krvi (Walsh i sur., 1987). Promjena težine kod anoreksičnih bolesnika utječe na izlučivanje kortizola i glukokortikoida koji potiču redistribuciju limfocita T u koštanoj srži (Abo i sur., 1981). Silber i Chan (1996) smatraju da se povišen kortizol kod mlađih i manje kronično bolesnih ispitanika brzo vraća u normalno stanje tijekom nutritivnog tretmana. Prilikom razmatranja bolesnikova stanja, važno je uzeti u obzir ne samo njegovu pothranjenost nego i razvitak bolesti, duljinu vremena od dijagnosticiranja i da li je bolesnik i koliko dugo podvrgnut adekvatnoj terapiji.

U jednogodišnjem istraživanju koje je pratilo bolesnike kojima je rano dijagnosticirana anoreksija, hospitalizirani su te su bili na nutritivnoj i na psihološkoj terapiji uočene su smanjene vrijednosti CD2, CD3, CD4, CD8 i CD57 limfocita u odnosu na kontrolnu skupinu, međutim omjer CD4 i CD8 stanica, koji se smatra pokazateljem malnutricije, ostao je

nepromijenjen. Nakon otprilike mjesec dana hospitalizacije došlo je do povećanja broja CD2, CD3 i CD4, međutim nakon što su ispitanici mjesec dana bili kod kuće, ponovno je pao.Antropometrijske razlike kod bolesnika s anoreksijom mogu biti velike pa stoga nisu dobar pokazatelj malnutricije za razliku od stanja limfocita koje se često koristi u procjeni nutritivnog statusa (Marcos i sur., 1993).

2.4.2. Limfociti kod anoreksije

U istraživanju Pertschucka i suradnika (1982), imunosni odgovor bolesnika s anoreksijom na kožne testove antigenima (jedan od pet antigena je bio *Candida albicanis*) je bio normalan. Također, u istraživanju Golla-e i suradnika (1981) provedenom antigenima *Candida,* streptokinaze i zaušnjaka, stanična imunost bolesnika bila je očuvana sve dok nije došlo do vrlo uznapredovalog gubitka težine. Ipak, primjećena je slabija kožna reakcija na različite antigene u usporedbi s kontrolnim skupinama.

Mitogen je tvar koja potiče stanicu na mitotičku diobu. Limfociti ulaze u mitozu kada se aktiviraju pomoću mitogena ili antigena. Limfociti T aktivirani mitogenom mitozom proizvode male limfocite koji su odgovorni za stvaranje limfokina, tvari koje modificiraju organizam domaćina i time se poboljšava njegova imunost. Limfociti B se mitotički dijele kada susretnu antigen koji odgovara njihovom receptorskom imunoglobulinu i tada se diferenciraju u plazma stanice koje onda proizvode imunoglobuline ili protutijela. Najčešće korišteni mitogeni u kliničkoj medicini koji se koriste kako bi se stimulirali limfociti i ocjenila funkcionalnost imunosnog sustava su fitohemaglutinin A (engl. *phytohemagglutinin A,* PHA) i konkanavalin A (engl. *concanavalin*; conA) koji djeluju na limfocite T. Fitohemaglutinin je biljni ekstrakt koji može aglutinirati eritrocite različitih životinjskih vrsta, a u imunologiji PHA je jedan od aktivatora limfocita. Dodatkom PHA kulturi limfocita dolazi do transformacije limfocita u limfoblaste već nakon 24 sata, a potom i do njihove diobe. Receptori za PHA, koji se nalaze na površini limfocita, razlikuju se od receptora za specifičan antigen. U istraživanju Canson i suradnika (1986), primjećena je slabija transformacija limfocita uslijed stimulacije s PHA kod anoreksičnih bolesnika, dok je u istraživanju Golla i suradnika (1981) zabilježen veći proliferacijski odgovor limfocita T na tretiranje s PHA i konkanavalinom A. U nekim je pak istraživanjima zabilježen sličan odgovor na oba mitogena kao kod kontrolne skupine (Dowd i sur., 1983). Takvi podatci, koji se značajno razlikuju od onih viđenih kod pothranjenih bolesnika koji nemaju anoreksiju kod kojih su ti odgovori uvelike smanjeni, mogli bi biti važni za razjašnjenje otpornosti na infekcije kod anoreksičnih bolesnika (Brambilla i sur., 1996). Kontradiktorni rezultati mogli bi biti uzrokovani

različitostima u unosu nutrijenata među ispitanicima. Bolesnici s anoreksijom često od svih nutrijenata najadekvatnije unose proteine, a poznato je da na proliferativne odgovore na mitogene više utječe nedostatak proteina nego smanjen energetski unos (Field i sur., 1991).

2.4.3. Citokini kod anoreksije

Citokini su esencijalni da bi se pokrenuli određeni mehanizmi koji su sudjeluju u procesu infekcije, a njihov je rad pod utjecajem nutrijenata (Vaisman i sur., 2004). Prema Pomeroy-u i suradnicima (1994), kod anoreksije i njenih komplikacija citokini mogu sudjelovati na neočekivane načine. Limfociti anoreksičnih bolesnika pokazuju funkcionalne defekte (Polack i sur., 1993). Limfociti iz periferne krvi anoreksičnih bolesnika stimulirani s PHA stvaraju manje interferona γ (IFN-γ) od kontrolne skupine iste dobi (Polack i sur., 1993), što potvrđuje tezu iz istraživanja Mengheri i suradnika (1992) koji tvrde da uslijed deficita proteina limfociti stvaraju manje IFN-γ. Međutim, takve tvrdnje se kose s drugim istraživanjima u kojima su rezultati pokazali da su funkcionalno oštećeni monociti (Bertrán i sur., 1992). Schattner i suradnici (1990) tvrde da nema razlike u aktivnosti 2,5,-oligoadenilat sintetaze (esencijalan enzim koji sudjeluje u stvaranju urođenog imunosnog odgovora na virusnu infekciju) i aktivacije stvaranja interferona kod anoreksičnih bolesnika i kontrolne skupine.

Proupalni citokini (TNF, interleukin-1 i IL-6) mogu izazvati akutnu fazu infektivne reakcije koja se tipično očituje groznicom, staničnim hipermetabolizmom i mnogim endokrinim i enzimskim reakcijama (Beisel, 1995). Bolesnici s poremećajima u prehrani ne pokazuju takve stereotipne reakcije koje su primjećene kod infekcije izazvane malnutricijom.

TNF-α je proupalni citokin koji može aktivirati hipotalamus-kora nadbubrežne žlijezde-hipofiznu os (sustav mehanizama i interakcija između tri endokrine žlijezde-hipotalamusa, nadbubrežne žlijezde i hipofize koji regulira mnoge procese u tijelu uključujući probavu, imunosni sustav, emocije i raspoloženje, seksualnost, potrošnju i pohranu energije) i ima direktan stimulacijski efekt na nadbubrežnu žlijezdu za lučenje kortikosterona (Swain i Marie, 1996). On se smatra medijatorom u supresiji apetita kod anoreksije čime vodi do štetnih posljedica kao što su dugoročno smanjen unos hrane i smanjen katabolizam tkiva (Varela i sur., 1992). Također se navodi i kao medijator u razvitku kaheksije povezane s karcinomom, pogotovo kod životinja (Billingsley i sur., 1996). Kod proteinsko energetske malnutricije proizvodnja ovog citokina je smanjena (Muñoz i sur., 1994).

Sinteza TNF-α aktivirana pomoću lipopolisaharida je inhibirana (Shattner i sur., 1990). Pomeroy i suradnici (1994) nisu ustanovili povećane koncentracije TNF-α u serumu bolesnika s anoreksijom no to ne isključuje mogućnost ga možda proizvodi centralni živčani sustav ili lokalne imunosne stanice. Nemogućnost detekcije očekivane razine TNF-α u plazmi moglo bi se objasniti kratkim poluživotom tog citokina u plazmi. U nekim se istraživanjima navodi da stanice periferne krvi kod bolesnika s anoreksijom pojačano proizvode TNF-α *in vitro* što se normalizira nakon dobitka na težini (Schattner i sur., 1990; Vaisman i sur., 1990;Vaisman i sur., 1991).

Interleukin 1 (IL-1), protuupalni citokin, je važan medijator u komunikaciji imunosnog sustava i hipotalamus-kora nadbubrežne žlijezde-hipofizne osi. On može aktivirati tu os, čime se otpuštaju kortikosteroidi iz nadbubrežne žlijezde (Day i Alkil, 1996). Ekspresija IL-1 može biti inhibirana glukokortikoidima koji mogu fiziološki kontrolirati sustav antagonista receptora prilikom upale i imunosnih procesa, ali može biti inhibirana i mineralnim kortikoidnim receptorom koji je uključen u inhibiciju kortizolne sekrecije monocita. Kod anoreksije nije utvrđena smanjena spontana proizvodnja niti onda stimulirana lipopolisaharidima IL-1 u odnosu na kontrolnu skupine (Bessler i sur., 1993) dok je kod PEM-a ona smanjena (Muñoz i sur., 1994). Kliničko značenje takvih rezultata je nejasno pošto bolesnici s anoreksijom rijetko obolijevaju od infektivnih bolesti.

Transformirajući čimbenik rasta β (engl. *transforming growth factor* β, TGF-β) je protuupalni citokin koji može spriječiti imunosne odgovore inhibirajući upalne procese potaknute proupalnim citokinima Nemogućnost detekcije transformirajućeg čimbenik rasta α (engl. *transforming growth factor* α, TGF-α) u plazmi u nekim istraživanjima moglo bi se objasniti djelovanjem TGF-β. Povratni mehanizam povezan s TGF-β koji regulira proupalne citokine (kao na primjer IL-1 i TNF-α) mogao bi biti uključen u inhibicijsku mrežu citokina *in vivo*. To bi mogao biti razlog imunosupresije kod bolesnika s poremećajima u prehrani (Pomeroy i sur., 1994).

Iako ima mnogo čimbenika koji bi mogli pridonositi imunosupresiji kod anoreksije, kao na primjer hiperkortizolizam, povišena razina TGF-β u serumu mogla bi biti odgovorna kod smanjenih imunosnih odgovora bolesnika koji nisu podvrgnuti liječenju zbog toga što glukokortikoidi mogu potaknuti stvaranje i otpuštanje TGF-β (Ayanlor-Batuman i sur., 1991).

Smatra se da povišena koncentracija interleukina 6 (IL-6) u serumu bolesnika s anoreksijom barem djelomično pridonosi povišenoj razini TGF-β (Pomeroy i sur., 1994). Interleukin 6 je proupalni citokin s višestrukom biološkom ulogom u organizmu, te ga proizvode razne stanice (Spangelo i sur., 1995). Povišena koncentracija IL-6 pronađena je u

serumu nekih životinja s tumorima i kaheksijom povezanom s karcinomom (Fujimoto-Ouchi i sur., 1994). Njegova sekrecija je pod utjecajem raznih citokina kao što su IL-1, TNF-α i TGF-β (Girasole i sur., 1992). Povišena razina IL-6 može biti uzrokovana izgladnjivanjem te doprinosi gubitku težine i razvitku kaheksije kod anoreksičnih bolesnika a također utječe i na teži povratak tjelesne mase prilikom liječenja i oporavka. Povišene koncentracije IL-6 i TGF-β normaliziraju se kada pacijenti vrate određenu tjelesnu masu (Pomeroy i sur., 1994).

Poznata je i važna uloga IL-6 u patogenezi postmenopauzalne osteoporoze, pa stoga njegova povišena koncentracija može doprinjeti i razvitku osteoporoze kod anoreksičnih bolesnika (Girasole i sur., 1992).

Interleukin 6 stimulira povećanu sekreciju adrenokortikotropnog hormona (Spangelo i sur., 1995) čija je povišena razina karakteristična za anoreksiju kao i povišena razina kortizola kao posljedica aktivacije osi hipotalamus-kora nadbubrežne žlijezde-hipofiza (Brambilla i sur., 1996). S obzirom na to da glukokortikoidi inhibiraju proizvodnju IL-6 (Spangelo i sur., 1995), njegova povećana razina kod anoreksičnih bolesnika ukazuje na to da su stimulatori njegove proizvodnje dovoljno otporni na inhibitorne učinke hiperkortizolizma (Pomeroy i sur., 1994). Stanice periferne krvi anoreksičnih bolesnika stimulirane fitohemaglutininom pokazuju znatno manji kapacitet za proizvodnju interleukina 2 u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. Ta smanjena sinteza citokina može se pripisati ili nedostatku nutrijenata potrebnih za normalne imunosne odgovore (Chandra i Kumari, 1994) ili stresu i depresiji koji su često prisutni kod poremećaja u prehrani i također negativno utječu na imunosne odgovore (Brambilla i sur., 1996). U istraživanju Bessler i suradnici (1993) navode kako je manji kapacitet stanica periferne krvi za proizvodnju IL-2 kod anoreksičnih bolesnika popraćen povećanim stimulacijskim efektom seruma za lučenje tog interleukina. Plazma bolesnika sadrži ne samo inibitore imunosnih funkcija nego i dovoljan sadržaj nutrijenata da se održi normalan odgovor limfocita (Cason i sur., 1986). Zbog toga se pretpostavlja da serum bolesnika sadrži stimulacijske čimbenike koji mogu nadomjestiti manji kapacitet stanica za proizvodnju IL-2. Takav mehanizam bi rezultirao relativno normalnim imunosnim odgovorima i objasnio zbog čega su anoreksični bolesnici otporni na infekcije usprkos smanjenoj proizvodnji citokina (Bessler i sur., 1994).

Pri razmatranju povezanosti citokina i anoreksije treba uzeti u obzir da oni imaju endokrinu, ali i parakrinu, autokrinu i intrakrinu ulogu koje se ne mogu odrediti u cirkulaciji. Zbog toga citokini mogu biti uključeni u patološke procese koji nisu povezani s povećanim koncentracijama citokina u krvi i to bi moglo objasniti rezultate normalnih citokina u krvi kod bolesnika s kaheksijom (Billingsley i sur., 1996).

2.4.4. Humoralna imunost i anoreksija

Za razliku od limfocita T čiji su odgovori smanjeni kod anoreksije, limfociti B ne pokazuju takvo ponašanje. CD19 stanice, kao i omjer CD2/CD19 (koji se također smatra indeksom nutritivnog statusa) su nepromijenjeni kod bolesnika s anoreksijom u odnosu na kontrolnu skupinu (Nova i sur., 2002). Isto vrijedi i za imunoglobuline. Ipak, nakon što bolesnici izgube više od otprilike 60% od svoje idealne tjelesne mase, dolazi do poremećaja u humoralnim imunosnim odgovorima. Poznato je da koncentracije imunoglobulina kod malnutricije znaju biti normalne ili blago povećane zbog toga što organizam na neki način pokušava održati imunosne funkcije. Zbog toga se čini da je stanično posredovana imunost više ugrožena od humoralne kod anoreksičnih bolesnika (Marcos i sur., 1993).

2.4.5. Urođena imunost i anoreksija

Sustav komplemenata je oštećen kod bolesnika s anoreksijom u odnosu na kontrolnu skupinu sa smanjenim C3 i C4 čimbenicima i njihovom funkcionalnošću. Klasični i alternativni mehanizmi komplemenata su više poremećeni od serumskih imunoglobulina. Smanjena sinteza regulacijskih proteina kao što je C3b mogla bi utjecati i na smanjenje C3. Iako se povratkom tjelesne mase na 75% od idealne tjelesne mase razina C3 i C4 značajno popravlja, čak se i oporavkom se ona teško vraća u normalno stanje kao kod kontrolne skupine (Nova i sur., 2002).

2.4.6. Citokini i neuroendokrini sustav

Citokini imaju važnu ulogu u komunikaciji između imunosnog i središnjeg živčanog sustava. Smatra se da bi bolesti koje uključuju psihološke i imunološke poremećaje mogle biti uzrokovane promjenama u nekim procesima središnjeg živčanog sustava (Brambilla i sur, 1996). Imunosni poremećaji uzrokovani proteinsko energetskom malnutricijom mogu biti modulirani pomoću SŽS (Schlesinger i sur., 1995). Kod anoreksije dolazi do niza poremećaja u organizmu pa tako treba razmatrati i interakcije između nutritivnog statusa, psihološkog stanja te endokrinog i imunosnog sustava. Neurokemijski poremećaji do kojih dolazi mogu ovjekovječiti patologiju poremećaja u prehrani te su odgovorni za niz psiholoških simptoma kao što su stres, depresija i anksioznost (Finocchiaro i sur., 1995). Poznato je da IFN-γ, koji sudjeluje u imunosno-neuroendokrinim interakcijama, ima regulacijsku ulogu u interakciji sa serotoninom i melatoninom kao i s hipotalamus-kora nadbubrežne žlijezde-hipofiznom osi (Finocchiaro i sur., 1995). Kod poremećaja u prehrani dolazi do promjena u djelovanju IFN-γ

te stoga dolazi do nepravilne regulacije tih hormona što rezultira smanjenim odgovorima stanica periferne krvi na stimulaciju s vidljivom svjetlošću. β-endorfin (stimulator uzimanja hrane) i kolecistokinin-8 (signal sitosti) su neuropeptidi koji se, s obzirom na to da su kod anoreksije sitost i glad poremećeni, smatraju uključeni u patogenezu anoreksije (Rolls i sur., 1992). Rezultati o koncentracijama tih spojeva kod anoreksičnih bolesnika su kontraverzni. U literaturi se mogu se pronaći podatci koji govore da je koncentracija β-endorfina normalna ili smanjena u cerebrospinalnoj tekućini te normalna ili povećana u plazmi i da se vraća na normalnu razinu oporavkom (Kaye i sur., 1991). Razina kolecistokinina 8 je normalna u cerebrospinalnoj tekućini, normalna ili povećana u krvi nakon obroka. Odgovor na stimulaciju kortikotropin oslobađajućim hormonom (polipeptidni hormon i neurotransmiter koji sudjeluje u odgovoru organizma na stres) β-endorfina je smanjen kod 55% bolesnika s anoreksijom (Harty i sur., 1991). Funkcije IFN mogle bi biti smanjene zbog njihove strukturne sličnosti s endorfinima što bi moglo utjecati i na prirodno ubilačke stanice (NK). Razumijevanje i daljnja istraživanja interakcija nutritivnog statusa, citokina, neurotransmitera, neurohormona i receptora limfocita koje su vjerojatno odgovorne za smanjenu proizvodnju IFN-γ, obećavaju bolje razumijevanje ove bolesti te povezanost živčanog i imunosnog sustava (Polack i sur., 1993)

2.4.7. Uloga leptina

Leptin je protein koji je poznat kao regulator apetita i potrošnje energije te stoga ima važnu ulogu u kontroli tjelesne mase. Egzogeni leptin stimulira fagocitnu funkciju i aktivira makrofage na proizvodnju proupalnih citokina kao što su TNF-α, IL-6 i IL-12 kod miševa (Loffreda et al, 1998). Zbog toga je leptinu pripisana i funkcija faktora koji regulira upalne imunosne odgovore. Proizvodnja leptina je akutno povećana kod infekcije i upale pa bi smanjenje tog akutnog povećanja kod bolesnika s anoreksijom moglo ukazivati na izostanak simptoma zaraze. Samo izgladnjivanje kod anoreksičnih bolesnika se povezuje s vrlo niskom razinom leptina u plazmi te s poremećajima razine kortizola. Nakon dobitka na težini, razina leptina se povećava brže od razine kortizola i to za 8 sati.

Povezanost između kortizola, leptina i citokina koji su poremećeni kod bolesnika s anoreksijom ima važnu ulogu u regulacijskim mehanizmima imunosnog sustava. Tako izmjenjeni mehanizmi mogu onemogućiti bolesniku normalnu prilagodbu na atipičnu situaciju malnutricije te se njima može objasniti izostanak infekcije kod bolesnika. Buduća istraživanja bi trebala proširiti naše znanje o komunikacijskim putevima između neuroendokrinog sustava

i imunosnog sustava te tako pomoći da se provedu dodatna istraživanja u kojima bi se trebala definirati te bolje objasniti uloga imunosnih medijatora u patogenezi sindroma.

3. ZAKLJUČAK

Iz svih navedenih kontraverza i oprečnih rezultata istraživanja veze između anoreksije i imunosti očito je kako su saznanja o utjecaju jednog na drugo nepotpuna i kako je potrebno još mnogo rada kako bi se popunile praznine. Jedan od uzroka raštrkanosti rezultata istraživanja je što je vrlo teško homogenizirati grupu ispitanika tj. naći dovoljno bolesnika s anoreksijom s istim prehrambenim navikama, duljinom bolovanja, istim nutritivnim statusom, jednakim stupnjem neuhranjenosti, koji su podvrgnuti jednakoj terapiji, a veliki utjecaj na sve to ima psihološko stanje bolesnika koje je vrlo individualno. Iz istraživanja koja su analizirala prehranu anoreksičnih bolesnika može se zaključiti da je relativno visok unos proteina kod anoreksije najvjerojatniji razlog manjeg broja infekcija od očekivanog s obzirom na ozbiljnost bolesti. Nakon što pacijenti vrate nešto mase, infekcije postaju češće te se zbog toga pretpostavlja da smanjenje postotka i broja $CD8^+$ kod pothranjenih pacijenata s anoreksijom vodi k smanjenju broja limfocita koji mogu opozvati imunosni odgovor i to se povezuje s percipiranim manjkom simptoma virusnih infekcija. Pri analizi imunosnih parametara potrebno je uzeti u obzir i složene interakcije između imunosnog sustava, endokrinog sustava i centralnog živčanog sustava.

Pozitivna je činjenica da unatoč vrlo negativnom odražavanju ove bolesti na imunosni sustav, nakon određenog dobitka na tjelesnoj masi imunosni odgovori se većinom popravljaju iako ponekad ostaju i trajne posljedice što ovisi o duljini trajanja i ozbiljnosti bolesti te o uspješnosti nutritivne i psihološke terapije.

4. LITERATURA

Abbas, A. K., Lichtman, A. H. (2011) Basic immunology: Functions and disorders of immune system, 5. izd., Saunders, Philadelphia

Abo, T., Tawate, T., Itoh, K., Kumagai, K. (1981) Studies on the bioperiodicity of the immune response. *J. Immunol.* **126**, 1360

Ambrosi Randić, N. (2004) Razvoj poremećaja hranjenja, 1.izd., Naklada slap, Zagreb

Američka psihijatrijska udruga (2000), Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 4. izd., Naklada slap, Zagreb

Američka psihijatrijska udruga (2014) Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, 5. izd., Naklada slap, Zagreb

Andreis, I., Batinić, D., Čulo, F., Grčević D., Lukinović-Škudar, V., Marušić, M., Taradi, M., Višnjić, D. (2009) Imunologija, 7. Izd., Medicinska naklada, Zagreb

Armstrong-Esther, C.A., Lacey, J.H., Crisp, A.H., Bryant, T.N. (1978) An investigation of the immune response of patients suffering from anorexia nervosa. *Postgrad. Med. J.* **54**, 395-399.

Ayanlor-Batuman, O., Ferrero, A. P., Diaz, A., Jimenez, S. A. (1991) Regulation of transforming growth factor β/31 gene expression by glucocorticoids in normal human T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* **88**, 1574-1580.

Bailly, D., Lambin, I., Garzon, G., Parquet, P.J. (1994) Bone marrow hypoplasia in anorexia nervosa: a case report. *Int. J. Eat. Disord.* **16**, 97-100.

Beisel, W. R. (1995) Infection-induced malnutrition-from cholera to cytokines. *Am. J. Clin. Nutr.* **62**, 813-819.

Bertrán, G., Arzt, E., Resnik, E., Mosca, C., Nahmod, V. E. (1992) Inhibition of interferon gamma production by peripheral blood mononuclear leukocytes of patients with sarcoidosis. *Chest* **101,** 996-999.

Bessler, H., Karp, L., Notti, I., Apter, A., Tyano, S., Djaldetti, M., Weizman, R. (1993) Cytokine production in anorexia nervosa. *Clin. Neuropharmacol.* **16**, 237-243.

Billingsley, K. G., Fraker, D. L., Strassmann, G., Loeser, C., Fliot, H. M., Alexander, H. R. (1996) Macrophage-derived tumor necrosis factor and tumorderived of leukemia inhibitory factor and interleukin-6: possible cellular mechanisms of cancer cachexia. *Ann. Surg. Oncol.* **3**, 29-35

Brambilla, F., Ferrari, E., Brunetta, M., Peirone, A., Draisci, A., Sacerdote, P., Panerai, A. (1996) Immunoendocrine aspects of anorexia nervosa. *Psychiatry Res.* **62**, 97-104.

Cason, J., Ainley, C.C., Wolstencroft, R.A., Norton, K.R.W., Thompson, R.P.H. (1986) Cell mediated immunity in anorexia nervosa. *Clin. Exp. Immuno1.* **64**, 370-375.

Chandra, R.K., Kumari, S. (1994) Effects of nutrition on the immune system. *Nutrition* **10**, 207-210.

Day, H. E., Akil, H. (1996) Differential pattern of c-fos mRNA in rat brain following central and systemic administration of interleukin-1 beta:implications for mechanism of action. *Neuroendocrinology* **63**, 207-218.

Dowd, P.S., Kelleher, J., Walker, B.E., Guillou, P.J. (1983) Nutritional and immunological assessment of patients with anorexia nervosa. *Clin. Nutr.* **2**, 79-83.

Fairburn, C.G., Harrison, P.J. (2003) Eating disorders. *Lancet* **361**, 407-416.

Field, C.J., Gougeon, R., Marliss, E.B. (1991) Changes in circulating leukocytes and mitogen responses during very-low-energy all-protein reducing diets. *Am. J. Clin. Nutr.* **54**, 123-129.

Finocchiaro, L. M. E., Polack, E., Nahmod, V. E., Glikin, G. C. (1995) Cultured peripheral blood mononuclear leukocytes from anorexia nervosa patients are refractory to visible light. *Life Sci.* **57**, 559-569.

Fujimoto-Ouchi, K., Tamura, S., Mori, K., Tanaka, Y., Ishitsuka, H. (1994) Establishment and characterization of cachexia-inducing and -non-inducing clones of murine colon 26 carcinoma. *Int. J. Cancer* **61,**:522-528.

Girasole, G., Jilka, R. L., Passeri, G., Boswell, S., Boder, G., Williams, D.C., Manolagas, S.C. (1992) 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts *in vitro*: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J. Clin. Invest.* **89**, 883-891.

Golla, J.A., Larson, L.A., Anderson, C.F., Lucas, A.R., Wilson, W.R., Tomasi, T.B. Jr. (1981) An immunological assessment of patients with anorexia nervosa. *Am. J. Clin. Nutr.* **34,** 2756-2762.

Hadigan, C.M., Anderson, E.J., Miller, K.K., Hubbard, J.L., Herzog, D.B., Klibanski, A., Grinspoon, S.K.(2000) Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Disord.* **28,** 284-292.

Harty, R. F., Pearson, P. H., Solomon, T. E., McGuigan, J. E. (1991) Cholecystokinin, vasoactive intestinal peptide and peptide-histidine-methionine responses to feeding in anorexia nervosa. *Regul. Pept.* **36**, 141-150.

Hopkins, R.G., Failla, M.L. (1995) Chronic intake of a marginally low copper diet impairs in vitro activities of lymphocytes and neutrophils from male rats despite minimal impact on conventional indicators of copper status. *J. Nutr.* **125**, 2658-2668.

Ikeda, H., Old, L.J., Schreiber, R.D. (2002) The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoediting. *Cytokine Growth Factor Rev.* **13,** 95-109.

Karamehić, J., Dizdarević, Z., (2007), Klinička imunologija, 1.izd., Svjetlost, Sarajevo

Kaye, W. H., Ebert, M. H., Gwirtsman, H. E., Weiss, S. R. (1991) Differences in brain serotonergic metabolism between nonbulimic and bulimic patientswith anorexia nervosa. *Am. J. Psychiatry* **48**, 1598-1601.

Kontoghiorghes, G.J., Weinberg, E.D. (1995) Iron: mammalian defense systems, mechanisms of disease, and chelation therapy approaches. *Blood Rev.* **9**, 33-45.

Koritar, P., Dentzien Pinzon, V., Barros, C., Cobelo, A., Fleitlich-Bilyk, B. (2014) Anorexia nervosa: differences and similarities between adolescents with and without a history of obesity. *Mex. J. Eat. Dis.* **5**, 1-10.

Lock, J., Agras, S., Bryson, S., & Kraemer, H. C. (2005) A comparison of short- and long-term family therapy for adolescent anorexia nervosa. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **44**, 632-639.

Loffreda, S., Yang, S. Q., Lin, H. Z., Karp, C. L., Brengman, M. L., Wang, D. J., Klein, A. S., Bulkley, G. B., Bao, C., Noble, P. W., Lane, M. D., Diehl, A. M. (1998) Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* **12**, 57- – 65.

Marcos, A., Varela, P., Santacruz , I., Muñoz-Vélez, A., Morandé, G. (1993) Nutritional status and immunocompetence in eating disorders. A comparative study. *Eur. J. Clin. Nutr.* **47**, 787-793.

Marcos, A., Varela, P., Toro, O., López-Vidriero, I., Nova, E., Madruga, D., Casas, J., Morandé, G. (1997) Interactions between nutrition and immunity in anorexia nervosa. A one year follow-up. *Am. J. Clin. Nutr.***66**, 485S-490S.

Marčinko, D. i suradnici (2013) Poremećaji hranjenja od razumijevanja do liječenja, Medicinska naklada, Zagreb

McMurray, D.N., Watson, R.R., Reyes, M.A. (1981) Effect of renutrition on humoral and cell mediated immunity in severely malnourished children. *Am. J. Clin. Nutr.* **34**, 2117-2126.

Mengheri, E., Nobili, F., Crocchioni, G., Lewis, J. A. (1992) Protein starvation impairs the ability of activated lymphocytes to produce interferon-γγ. *J. Interferon Res.* **12**, 17-21.

Muñoz, C., ArévaloArevalo, M., LópezLopez, M., Schlesinger, L. (1994) Impaired interleukin-1 and tumor necrosis factor production in protein calorie malnutrition. *Nutr. Res.* **14**, 347-352.

Nova, E., Samartín, S., Gómez, S., Morandé, G., Marcos, A. (2002) The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. *Eur. J. Clin. Nutr.* **56** (Suppl 3), S34-37.

Pertschuck, M.J., Crosby, L.O., Barot, L., Mullen, J.L. (1982) Immunocompetency in anorexia nervosa. *Am. J. Clin. Nutr.* **35**, 968-972.

Polack, E., Nahmod, V. E., Emeric-Sauval, E., Bello, M., Costas, M., Finkielman, S., Arzt, E. (1993) Low lymphocyte interferon-gamma production and variable proliferative response in anorexia nervosa patients. *J. Clin. Immunol.* **13**, 445-451.

Pomeroy, C., Eckert, E., Hu, S., Eiken, B., Mentink, M., Crosby, R.D., Chao, C.C. (1994) Role of interleukin 6 and transforming growth factor β in anorexia nervosa. *Biol. Psychiatry* **36,** 836-839.

Powell, J., Borchers, A.T., Yoshida, S., Gershwin, M.E. (2000) Evaluation of the immune system in the nutritionally at-risk host. U: Nutrition and immunology; principles and practice (Gershwin, M.E. i sur., ur.), Humana press Inc., Totowa, New Jersey, 21-31.

Rolls, B. J., Andersen, A. E., Moran, T. H., McNelis, A.L., Baier, H.C., Fedoroff, I.C. (1992) Food intake, hunger, and satiety after preloads in women with eating disorders. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**, 1093-1103.

Schattner, A., Steinbock, M., Tepper, R., Schonfeld, A., Vaisman, N., Hahn, T. (1990) Tumor necrosis factor production and cell-mediated immunity in anorexia nervosa. *Clin. Exp. Immunol.* **79**, 62-66.

, L., Arevalo, M., Simon, V., Lopez, M., Muñoz, C., Hernandez, A., Carreño, P., Belmar, J., White, A., Häffner-Cavaillon, N. (1995) Immune depression induced by protein calorie malnutrition can be suppressed by lesioning central noradrenaline systems. *J. Neuroimmunol.* **57**, l-7.

Silber, T.J., Chan, M. (1996) Immunologic cytofluorometric studies in adolescents with anorexia nervosa. *Int. J. Eat. Dis.* **19**, 415-418.

Spangelo, B. L., Judd, A. M., Call, G. B., Zumwalt, J., Gorospe, W. C. (1995) Role of the cytokines in the hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal axes. *Neuroimmunomodulation* **2**, 299-312.

Steinhausen, H.C. (2002) The outcome of anorexia nervosa in the 20th century *Am. J. Psychiatry* **159**, 1284-1293.

Swain, M. G., Marie, M. (1996) Tumor necrosis factor-alpha stimulates adrenal glucocorticoid secretion in cholestatic rats., *Am. J. Physiol.* **270**, G987-G991.

Tobias, E. S., Connor, M., Ferguson-Smith, M. (2011) Essential Medical Genetics, 6. izdanje, Wilet-Blackwell

Vaisman N, Hahn T, Karov Y, Sigler E, Barak Y, Barak V. (2004) Changes in cytokine production and impaired hematopoiesis in patients with anorexia nervosa: the effect of refeeding. *Cytokine* **26**, 255-261.

Vaisman, N., Hahn, T. (1991) Tumor necrosis factor-aα and anorexia-cause or effect?. *Metabolism* **40**, 720-723.

Vaisman, N., Hahn, T., Dayan, Y., Schatmtner, A. (1990) The effect of different nutritional states on cell-mediated cytotoxicity. *Immunol. Lett.* **2**4, 37-41. X3

Varela, P., Marcos, A., Navarro, M. P. (1992) Zinc status in anorexia nervosa. *Ann. Nutr. Metab.* **36**, 197-202.

Wade, S., Bleiberg, F., Mossé, A., Lubetzki, J., Flavigny, H., Chapuis, P., Roche, D., Lemonnier, D., Dardenne, M. (1985) Thymulin (Zn-Facteur Thymique Serique) activity in anorexia nervosa patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **42**, 275-280.

Walsh, B.T., Roose, S.P., Katz, J.L., Dyrenfurth, I., Wright, L., Vande Wiele, R., Glassman, A.H. (1987) Hypothalamic-pituitary-adrenal-cortical activity in anorexia nervosa and bulimia. *Psychoneuroendocrinology* **12**, 131-140.