

Marina Díaz-Marsá<sup>1</sup>  
Íñigo Alberdi-Páramo<sup>2</sup>  
Lluís Niell-Galmés<sup>2</sup>

# Suplementos nutricionales en trastornos de la conducta alimentaria

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Unidad de TCA. Universidad Complutense de Madrid. CIBERSAM  
<sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Se consideran Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) a una serie de entidades nosológicas diferenciadas que tienen como nexo común una alteración continuada en la ingesta o bien en la conducta relacionada con la ingesta.

Dentro de dicha clasificación destacan los siguientes trastornos: Anorexia Nerviosa (AN) y Bulimia Nerviosa (BN). La AN es un trastorno de curso crónico caracterizado principalmente por una negativa o disminución de la ingesta acompañado de una distorsión de la imagen corporal con el consecuente miedo intenso a la ganancia de peso. Se estima una prevalencia vital en la adolescencia de dicho trastorno de aproximadamente el 0,5-1%<sup>1</sup>. En la BN la presencia de atracones de comida y la posterior conducta compensatoria (en forma de ejercicio intenso, uso de laxantes, diuréticos...) es lo que prima en el paciente. La prevalencia se estima entre un 2 y un 4% en mujeres jóvenes, iniciándose generalmente en etapas algo posteriores que la AN.

Se cree que en su patogenia influyen factores biológicos, psicológicos y ambientales así como una cierta vulnerabilidad genética. Existen distintos tratamientos con eficacia avalada por parte de literatura científica, tanto terapias biológicas como psicológicas, a pesar de ello, nos encontramos con una efectividad parcial de dichas terapias siendo necesaria la búsqueda de nuevas dianas así como de nuevos tratamientos. Aunque la etiopatogenia de los TCA no esté clara, algunas de las disfunciones neurobiológicas encontradas permitirían considerar que la dieta y la administración de nutrientes podría ser relevante en el tratamiento de estos trastornos. Proponemos en este artículo una revisión de nuevos tratamientos enfocados al déficit nutricional.

**Palabras clave:** Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa, Triptófano, Omega 3

---

Correspondencia:  
Marina Díaz Marsa  
Correo electrónico: mdiazm.hcsc@salud.madrid.com  
Íñigo Alberdi Páramo  
Correo electrónico: inigoalb@ucm.es  
Lluís Niell Galmés  
Correo electrónico: lluis.niell@salud.madrid.org  
Hospital Clínico San Carlos  
Departamento de Psiquiatría  
Avda. Prof. Martín Lagos s/n  
28034 Madrid

*Actas Esp Psiquiatr 2017;45(Supl. 1):16-36*

## Nutritional supplements in eating disorders

Eating disorders (EDs) are a series of differentiated nosological entities sharing the common link of a continuous alteration in food intake or in food intake-related behavior.

Within this classification, the following disorders are noteworthy: anorexia nerviosa (AN) and bulimia nerviosa (BN). Anorexia nervosa is a chronic disorder characterized mainly by negative or decreased food intake accompanied by a distortion of body image and intense accompanying fear of weight gain. The estimated vital prevalence of this disorder in adolescence is approximately 0.5%-1%<sup>1</sup>. The primary feature of BN is the presence of binge eating accompanied by compensatory behavior (in the form of intense exercise and the use of laxatives and diuretics, etc.). The prevalence of BN is estimated to be between 2% and 4% in young women, and it generally starts at somewhat later stages than AN.

It is believed that biological, psychological, and environmental factors, as well as genetic vulnerability, influence the pathogenesis of EDs. A variety of therapies exist, both biological and psychological, whose effectiveness is supported by the scientific literature. Nonetheless, we find these therapies only partially effective and new targets as well as new treatments should be sought. Although the etiopathogenesis of EDs is unclear, some of the neurobiological dysfunction found suggests that diet and nutrient supplementation could be relevant in their treatment. We review in this article new treatments focusing on nutritional deficits.

**Keywords:** Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, Tryptophan, Omega 3 Fatty Acids

## INTRODUCCIÓN

En la última década la Anorexia Nerviosa, la Bulimia Nerviosa y los Trastornos de Conducta Alimentaria No especificados, han adquirido una gran relevancia entre los trastornos psiquiátricos debido a su elevada frecuencia, creciente incidencia, gravedad y trascendencia clínica y social.

Se consideran Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) a una serie de entidades nosológicas diferenciadas que tienen como nexo común una alteración continuada en la ingesta o bien en la conducta relacionada con la ingesta<sup>1</sup>. Dentro de dicha clasificación destacan los siguientes trastornos: Anorexia Nerviosa (AN) y Bulimia Nerviosa (BN).

La AN es un trastorno de curso crónico caracterizado principalmente por una negativa o disminución de la ingesta acompañado de una distorsión de la imagen corporal con el consecuente miedo intenso a la ganancia de peso. Se estima una prevalencia vital en la adolescencia de dicho trastorno de aproximadamente el 0,5–1%<sup>1</sup>. Dentro de la AN encontramos dos subtipos: restrictivo, en el que no se recurre a atracones y purgativo, donde encontramos atracones y/o conductas purgativas.

En la BN la presencia de atracones de comida y la posterior conducta compensatoria (en forma de ejercicio intenso, uso de laxantes, diuréticos...) es lo que prima en el paciente. Se considera atracón al consumo durante un periodo corto de tiempo de una cantidad de comida muy superior a la que la mayoría de individuos comerían. La prevalencia se estima entre un 2 y un 4% en mujeres jóvenes, iniciándose generalmente en etapas algo posteriores que la AN<sup>1</sup>.

Los TCA no especificados serán aquellos que compartiendo características clínicas con los anteriores no cumplen todos los criterios de los manuales al uso.

Todos los TCA presentan importantes repercusiones orgánicas (llegando a tasas de mortalidad de hasta 5,1 muertes/1000 personas en la AN), entre las que destacan la caquexia, las alteraciones cardíacas, las digestivas o las neuropsiquiátricas<sup>1,2</sup>. Algunas de estas complicaciones se han visto relacionadas con el déficit de determinados micronutrientes<sup>3-5</sup>.

A pesar de la importancia y trascendencia social de la AN y de la BN, su etiología permanece sin dilucidar, si bien se sabe que en su patogenia influyen factores biológicos, psicológicos y ambientales, así como una cierta vulnerabilidad genética. Y aunque la etiopatogenia de los TCA no esté clara, algunas de las disfunciones neurobiológicas encontradas permitirían considerar que la dieta y la administración de nutrientes podría ser relevante en el tratamiento de estos trastornos.

## BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LOS TCA

Debido a la importante repercusión sociosanitaria de este grupo de enfermedades, en los últimos años se están investigando de manera muy exhaustiva los aspectos psicobiológicos, con el objetivo de determinar factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento. Sin embargo, la desnutrición, los desequilibrios electrolíticos y la comorbilidad frecuente de la AN y BN con trastornos de ansiedad y del humor o con trastornos de la personalidad, entre otros, dificulta la búsqueda de marcadores biológicos.

A continuación revisaremos algunos de los mecanismos biológicos que parecen estar implicados en la etiopatogenia de los TCA, haciendo especial hincapié en las disfunciones encontradas a nivel serotoninérgico, que parecen ser unas de las más relevantes en estos trastornos.

## NEUROTRANSMISIÓN EN LOS TCA

Diversos neurotransmisores intervienen en la regulación del apetito (Tabla 1). En concreto, la serotonina tiende a inhibirlo, mientras que, por el contrario, la noradrenalina tiende a estimularlo (Tabla 2). En estudios realizados con animales de experimentación se ha observado que la ingesta masiva de alimentos se asocia a una hipoactividad serotoninérgica, una hiperfunción  $\alpha 2$ - noradrenérgica o a la presencia de ambas<sup>6</sup>. Otro neurotransmisor que parece estar implicado es la dopamina, que influye de manera determinante en la satisfacción que produce la ingesta, satisfacción que de forma habitual está alterada en los trastornos de la conducta alimentaria<sup>7</sup>.

## Neurotransmisión Serotoninérgica

La serotonina (5-HT) regula los ritmos circadianos de la alimentación al actuar sobre la elección de los macronutrientes y sobre los mecanismos que regulan la saciedad. La administración de agonistas serotoninérgicos, tanto centrales como periféricos, dan lugar a una disminución de la ingesta<sup>6</sup>. Las alteraciones a nivel de la neurotransmisión de la 5-HT explicaría los síntomas de ansiedad, depresión, impulsividad o alteraciones del apetito propios de estos trastornos<sup>8-10</sup>.

El estudio de la serotonina y su papel en la etiología y en el mantenimiento de los TCA ha sido ampliamente investigado. Algunos datos sugieren que el seguir una dieta precipita mayores déficits de triptófano, principal precursor de la 5-HT, en el sexo femenino que en el masculino. Esto podría explicar por qué los TCA son más frecuentes en el sexo femenino, así como relacionarse con el hecho de que la dieta es el factor de riesgo más importantes en el desarrollo de dichos trastornos<sup>11</sup>. Por otra parte, diferentes investigaciones han

| Tabla 1  | Relación de los neurotransmisores con la ingesta          |   |
|--|---|---|
|  | LUGAR DE ACCIÓN   | EFFECTOS SOBRE INGESTA  |
| NORADRENALINA<br>Agonistas $\alpha 2$<br>Agonistas $\beta$ | hipotálamo ventromedial<br>región perifornical            | aumento global<br>disminución carbohidratos   |
| SEROTONINA<br>Agonistas 1B                                 | hipotálamo ventromedial                                   | inhibe ingesta<br>disminución carbohidratos   |
| DOPAMINA<br>Agonistas D2<br>Antagonistas<br>Agonistas D2   | región perifornical<br>región perifornical<br>grasa parda | respuesta hedónica<br>disminución global<br>aumento proteínas<br>aumento termogénesis |
| GABA<br>Agonistas 1 y 2<br>Antagonista parcial             | todos<br>todos  | aumento global<br>disminución de carbohidratos dulces                                 |
| GALANINA<br>Efecto breve<br>Efecto prolongado              | hipotálamo ventromedial hipotálamo<br>ventromedial        | aumento carbohidratos<br>aumento grasas   |

| Tabla 2                         | Efectos antagónicos de los sistemas serotoninérgico y $\alpha 2$ -noradrenérgico sobre el hipotálamo |               |
|---------------------------------|--|---------------|
|                                 | Noradrenalina  | Serotonina    |
| Consumo total de alimentos      | +  | -             |
| Peso                            | +  | -             |
| Ingesta proteica                | -  | +             |
| Ingesta hidrocarbonada          | +  | -             |
| Cantidad de alimentos ingeridos | +  | -             |
| Frecuencia de la ingesta        | ningún efecto  | ningún efecto |
| Duración de la ingesta          | +  | -             |

observado niveles disminuidos de triptófano plasmático en TCA<sup>12-14</sup>. Algunos síntomas típicos de estos trastornos como la ansiedad previa al atracón, los síntomas depresivos y la sensación de hambre se incrementan con el descenso de los niveles de triptófano<sup>15</sup>. Ello iría en relación con que los niveles de triptófano plasmático se relacionan directamente con los niveles de serotonina a nivel de Sistema Nervioso Central y, por lo tanto, el descenso de este aminoácido implicaría un déficit en la función serotoninérgica<sup>16</sup>. Entre las pacientes con TCA, parecen ser las pacientes con BN las que son más vulnerables a la disminución de este aminoácido presentando más impulsividad, menos capacidad de control

en la ingesta y más síntomas ansioso-depresivos en relación a la hipofunción de la 5-HT resultante del déficit de triptófano<sup>17-20</sup>.

En la AN se sugiere que el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), metabolito de la serotonina, disminuye en las fases agudas, volviendo a sus niveles normales con la ganancia ponderal<sup>21</sup>. Se podría hipotetizar que aquellos sujetos que llegan a manifestar AN, presentan una susceptibilidad biológica en forma de disfunción de la actividad serotoninérgica que pueda ser desestabilizada con la desnutrición. Sin embargo, también se han señalado aumentos de 5-HIAA en LCR que podrían asociarse a la presencia de rasgos de personalidad como la obsesividad y el perfeccionismo. Los estudios de la actividad serotoninérgica a nivel periférico tampoco son concluyentes. Investigaciones en los niveles plasmáticos de 5-HT, en la recaptación y liberación de 5-HT, en la densidad de receptores de paroxetina o en la actividad monoaminooxidasa, entre otros, no han resultado esclarecedores, existiendo datos que encuentran hipofunción y otros que no revelan alteración<sup>8,21,22</sup>. En nuestro grupo se observó que los niveles plaquetarios de MAO estaban disminuidos aproximadamente un 40% en pacientes con TCA en comparación con los sujetos control<sup>9</sup>. En concordancia con ello, la mayoría de los resultados de las pruebas de estimulación neuroendocrina (aplanamiento de la respuesta de prolactina tras la administración de agonistas serotoninérgicos) parecen indicar la existencia de una hipofunción<sup>10,23,24</sup>. A nivel farmacológico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) resultan útiles en la prevención de recaídas<sup>25</sup>.

En la BN la mayoría de investigaciones apuntan hacia una disminución de la actividad serotoninérgica. A partir de este modelo, se han propuesto diversas hipótesis. La disfunción serotoninérgica podría existir de forma previa a la BN y ser un factor predisponente; otra posibilidad sería que se debiese a los cambios nutricionales derivados de la restricción alimentaria mantenida y de los atracones y, finalmente, se ha sugerido que las conductas de purga y los atracones podrían deberse a la impulsividad propia de estas pacientes. En este sentido, la impulsividad se ha asociado a hipoactividad serotoninérgica al igual que en la BN se ha asociado la disminución de serotonina con síntomas depresivos, mayor número de atracones, elevada impulsividad y, en general con mayor gravedad del cuadro<sup>26</sup>. Además, la presencia de autolesiones en las pacientes con BN se asocia a una mayor disfunción serotoninérgica, medida por la respuesta al agonista parcial m-CPP que en las pacientes con BN sin esta comorbilidad, reflejando de nuevo una mayor disfunción en las enfermas más impulsivas<sup>27</sup>. En concordancia con todos estos hallazgos, es frecuente que aparezca abuso de sustancias, conductas impulsivas y depresión de forma concomitante con la BN. Incluso algunos autores señalan que la frecuente asociación de la BN con el trastorno límite de la personalidad (TLP) estaría en relación con la hipofunción serotoninérgica que aparece en ambas entidades, que se asocia a la impulsividad y a la inestabilidad afectiva<sup>28,29</sup>.

Al estudiar el metabolito de la serotonina, el 5-HIAA, en líquido cefalorraquídeo se observa una correlación negativa entre la frecuencia de atracones y conductas de purga en la BN y los niveles de 5-HIAA<sup>30</sup>. Sin embargo, algunos estudios posteriores no han respaldado esta hipótesis, y en este sentido se ha visto que en pacientes con BN en fase de recuperación, los niveles de CSF-5-HIAA estaban aumentados en comparación con los controles<sup>31</sup>.

A nivel periférico se han realizado diversas investigaciones en la BN para valorar la actividad serotoninérgica en las plaquetas. No han resultado concluyentes los estudios sobre recaptación de serotonina en plaquetas, liberación de la serotonina plaquetaria o estimulación de los receptores 5HT<sub>2</sub><sup>32,33</sup>. Respecto a la MAO plaquetaria, se ha observado una disminución de la actividad más marcada en aquellas pacientes con más atracones o con un temperamento más impulsivo<sup>34</sup>. Los resultados de nuestro grupo confirman estos hallazgos, ya que existía una mayor hipofunción serotoninérgica, determinada por una mayor disminución de la MAO plaquetaria, en las pacientes con BN más grave<sup>9</sup>.

Las pruebas neuroendocrinas llevadas a cabo en la BN indican la existencia de una disminución de la actividad serotoninérgica tanto a nivel pre como postsináptico, demostrada por un aplanamiento en la secreción de prolactina tras la administración de L-triptófano, m-CPP, D-fenfluramina y 5HT<sup>35</sup>. En la estimulación con D-fenfluramina se ha observa-

do además que conforme aumenta la frecuencia de atracones, más marcado es el aplanamiento en la respuesta de prolactina<sup>36</sup>. Diversas investigaciones han valorado los efectos de un déficit serotoninérgico agudo y transitorio inducido por el Test de Depleción de Triptófano, observándose que la depleción se asocia a la intensificación de los síntomas típicos de la BN, lo que apoyaría la existencia de disfunción serotoninérgica central<sup>17,37</sup>.

Para concluir, señalar la eficacia en los TCA de aquellos fármacos que actúan modificando la hipoactividad serotoninérgica. Los ISRS han resultado útiles en el tratamiento de la BN y en la prevención de recaídas en la AN<sup>38-40</sup>. De hecho, se ha observado una correlación positiva entre la normalización de la transmisión de la 5-HT y la reducción de los atracones<sup>29</sup>.

### Síntomas específicos relacionados con disfunción serotoninérgica

#### - Ansiedad/Síntomas obsesivos/Depresión

La relación entre la ansiedad y los síntomas depresivos y la disfunción serotoninérgica es un hecho conocido y que se identifica también en las pacientes con AN y BN. Además, la desnutrición puede incrementar la disminución de los niveles de 5-HT en situaciones de desnutrición<sup>41-45</sup>.

#### - Imagen corporal

El sistema serotoninérgico parece estar relacionado con la modulación de la memoria. En este sentido, se han observado distintas alteraciones en el receptor 5-HT<sub>2A</sub> que podrían relacionarse con la tendencia de los pacientes con TCA a:

- Prestar más atención a los recuerdos externos, lo que condiciona su sensibilidad a las críticas.
- Recordar aquellos hechos con elevada carga emocional estresante.
- Reducir la capacidad de inhibición de recuerdos.

Esta disfunción produce que los pacientes diagnosticados de TCA tengan mayor facilidad para consolidar recuerdos negativos de sí mismos, así como dificultades en la inhibición de malos recuerdos. Además, también se ha observado que presentan dificultades en la recuperación de recuerdos propios encontrándose más afectadas por lo ajeno. Estas dificultades podrían explicar, en parte, la alteración en la percepción y las distorsiones en la imagen corporal de estas pacientes, aunque hacen falta más estudios que confirmen esta hipótesis<sup>46-49</sup>.

#### - Impulsividad

La impulsividad es un rasgo multidimensional de la

personalidad con una etiología compleja. Dentro de los TCA, los pacientes con conductas de purga y atracón (BN y AN compulsivo-purgativa) se caracterizan por una mayor impulsividad. Las conductas impulsivas se han asociado a alteraciones de los circuitos serotoninérgicos: disminución de la serotonina a nivel de corteza prefrontal que se asocia a hipoactivación de receptores 5-HT1B y 5-HT2A, así como disfunción en transportadores de la serotonina<sup>50-54</sup>. Además, se ha sugerido una alteración en circuito cortico-límbico y cortico-estriatal, dependientes también de serotonina<sup>55,56</sup>.

### Neurotransmisión Noradrenérgica

La noradrenalina interviene en la regulación del apetito potenciando la ingesta de alimentos a nivel del hipotálamo, al actuar sobre los receptores  $\alpha$ 2-noradrenérgicos. En este sentido, se ha sugerido que los atracones podrían depender de una hiperactividad  $\alpha$ 2-noradrenérgica de origen hipotalámico<sup>57</sup>. Sin embargo, la actividad noradrenérgica puede verse afectada por otros factores como la dieta intermitente, la desnutrición, la actividad física, las alteraciones del humor y los trastornos del balance hidroelectrolítico y de los sistemas neuroendocrinos<sup>7</sup>.

Se ha observado que, tanto en la AN como en la BN, existe una disminución de la actividad noradrenérgica, determinada por bajos niveles de noradrenalina y de su metabolito 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG) en plasma, orina y LCR. También se ha observado un aplanamiento de la respuesta de la noradrenalina a diferentes estímulos<sup>58</sup>. En la mayoría de pacientes, estas alteraciones se normalizan con la recuperación ponderal. En algunas pacientes AN en remisión persisten niveles disminuidos de noradrenalina en el LCR, lo que indicaría una disfunción previa a la aparición de la enfermedad<sup>59,60</sup>.

### Neurotransmisión Dopaminérgica

El sistema dopaminérgico está asociado con sentimientos de placer y recompensa y con procesos hedónicos positivos referidos a la comida, la actividad sexual y determinadas sustancias, por lo que su disfunción podría explicar la alteración de esta respuesta hedónica que aparece en los TCA<sup>61</sup>.

Sin embargo, hasta el momento actual no se han encontrado hallazgos relevantes. En pacientes BN se ha observado que uno de los metabolitos de la dopamina, el ácido homovanílico, está disminuido<sup>61</sup>. En un estudio en el que se midieron los valores de CSF-HVA, el metabolito mayoritario de la dopamina, se encontraron niveles más bajos en AN restrictivas que en controles, AN compulsivo-purgativas y BN<sup>62</sup>.

A nivel de las pruebas funcionales, en la AN se han visto datos que sugerirían una disfunción en la regulación del

feed-back negativo. En pacientes BN sin antecedentes de anorexia se observó una menor respuesta de dopamina tras el estímulo con clonidina, que no apareció en pacientes con estos antecedentes<sup>7</sup>. Se podría sugerir que los episodios bulímicos serían la consecuencia de una disfunción en el sistema dopaminérgico, que produciría una disminución en la respuesta hedónica a la ingesta. En las investigaciones llevadas a cabo en los últimos años, se plantea la existencia de una hipersecreción de dopamina a nivel presináptico, acompañada de una disminución en la sensibilidad de los receptores D2 postsinápticos a nivel hipotalámico<sup>62</sup>.

### EJE HIPOTALAMO-HIPOFISIO-SUPRARRENAL

Suele ser un hallazgo habitual en la AN el hipercortisolismo<sup>63</sup>, aunque en la actualidad todavía se desconoce su etiología. La competencia y funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) han sido evaluados clásicamente mediante el Test de Supresión con Dexametasona (TSD) y este eje se ha considerado habitualmente como el transductor biológico de la respuesta al estrés. En las pacientes con AN se ha observado que no existe inhibición del eje tras el TSD<sup>64</sup>. En la BN se han encontrado tanto niveles normales como aumentados de cortisol, y tampoco son concluyentes los resultados de las pruebas funcionales<sup>9,65</sup>.

Por otra parte, los antecedentes de trauma se han asociado a alteraciones del eje HHA. Recientemente se ha retomado el interés sobre el TSD gracias al hallazgo de la hipersupresión del cortisol en el trastorno de estrés postraumático<sup>66</sup>. Dicho dato es interpretado como una respuesta aumentada ante estímulos estresantes habituales, y también pudiera caracterizar la respuesta aprendida en forma de intolerancia al estrés, que caracteriza además a las personalidades impulsivas, como el TLP y a las formas impulsivas de los TCA<sup>67</sup>. De hecho, los hallazgos en pacientes con TLP revelan una tendencia a tener una respuesta hipersupresora semejante al trastorno por estrés postraumático<sup>68,69</sup>.

Estos datos permitirían establecer una relación entre el trauma en estos pacientes y la disfunción del eje HHA en sentido contrario al encontrado en la depresión.

### FACTORES GENÉTICOS

Con los datos disponibles hasta el momento, se puede afirmar que existe una vulnerabilidad genética en los TCA, encontrándose concordancia elevada entre gemelos homocigóticos que llega hasta el 80% en algún estudio<sup>70-78</sup>. Se han estudiado diversos genes, aunque sin resultados consistentes: genes de receptores dopaminérgicos<sup>79</sup> y serotoninérgicos<sup>80</sup>, y genes implicados en la obesidad<sup>81</sup>. Pero de nuevo la relación con la disfunción serotoninérgica se hace evidente

en estos trastornos y parece que pudieran ser las modificaciones en el gen que codifica el transportador de la serotonina y el gen del receptor 5-HT<sub>2A</sub> los que pudieran tener una mayor relación<sup>82,83</sup>.

## DISFUNCIÓN DE LOS FACTORES INFLAMATORIOS EN TCA

Recientemente se ha abierto una nueva línea de investigación, no solo en TCA, sino también en otros trastornos mentales, sobre el papel de la inflamación en la etiología de los trastornos<sup>84,85</sup>.

Nuestro grupo ha encontrado una disfunción de la cascada inflamatoria en los TCA que es mayor en aquellos pacientes más impulsivos y con más antecedentes de trauma lo que supondría un aumento del estrés oxidativo en estos pacientes que podría beneficiarse de la administración de productos antioxidantes que regularan esta función<sup>86</sup>.

## ALTERACIONES EN LOS ÁCIDOS OMEGA 3

Los pacientes con TCA presentan un perfil de ácidos grasos de membrana complejo. No presentan déficit de ácidos grasos esenciales, pero sí de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Algunos estudios avalan al tejido adiposo como una fuente endógena de ácidos grasos, capaz de compensar la ingesta disminuida de ácidos grasos esenciales, pero incapaz de compensar el déficit en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados tales como el ácido Omega 3 o el Omega 6<sup>87</sup>. Existen otros trastornos psiquiátricos como la Depresión Mayor, el Trastorno Bipolar, la Esquizofrenia o el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad donde también parece existir un déficit de ácidos grasos Omega 3 que pudiera estar implicado en la etiopatogenia de estos trastornos<sup>88</sup>. En los TCA, que además tienen una ingesta dietética inadecuada, el déficit de ácidos grasos Omega 3 pudiera estar incrementado<sup>87,89,90</sup>.

Dado el papel que los ácidos grasos Omega 3 ejercen en el control inflamatorio y en la protección frente al estrés oxidativo, su déficit podría relacionarse con las investigaciones que señalan una disfunción inflamatoria y un aumento del estrés oxidativo en distintos trastornos psiquiátricos y entre ellos los TCA, tal y como señalábamos antes. Por ello, se postula que la administración de ácidos grasos poliinsaturados podría actuar, de manera similar que en otras patologías mentales, previniendo el daño neuronal, estabilizando la membrana celular y actuando como un antiinflamatorio<sup>91</sup>.

En los TCA se identifican alteraciones neurocognitivas, dificultades en el procesamiento y en la función ejecutiva, así como en el procesamiento emocional que podrán depender de la alteración de los distintos sistemas implicados<sup>92-94</sup>.

## DÉFICIT NUTRICIONALES EN TCA

Dado el papel que juegan algunos nutrientes en síntomas habituales en los pacientes con diagnóstico de TCA, consideramos importante señalar cuales son los principales carencias nutricionales que nos encontramos en este tipo de pacientes.

El patrón de ingesta de los TCA es errático y condiciona mecanismos neuronales alterados en el núcleo estriado dorsal y sus conexiones con los circuitos frontales<sup>95</sup>. Así mismo, se ha descrito disminución de volumen cerebral y estrechamiento de la corteza cerebral en relación con estos patrones<sup>96</sup>. Estas conductas implican un déficit nutricional tanto en la AN como en la BN de distintos nutrientes: electrolitos, vitaminas o minerales entre otros<sup>3</sup>.

- **Alteraciones electrolíticas.** Las alteraciones electrolíticas son consecuencia de conductas purgativas como el vómito autoprovocado, utilización incorrecta de laxantes, diuréticos o enemas. El vómito puede causar hipokaliemia y/o alcalosis hipoclorémica. El abuso de laxantes puede causar hipomagnesemia e hipofosfatemia. Estas anomalías pueden requerir suplementación de urgencia en virtud de las necesidades individuales<sup>3</sup>.
- **Calcio.** La hipocalcemia es frecuente en los pacientes diagnosticados de TCA. Muchas veces esta insuficiencia no se refleja en los niveles plasmáticos del mismo. La homeostasis del cuerpo tiende a que el calcio abandone el hueso para compensar este déficit. Esto implica que la pobre densidad ósea es un indicador de la deficiencia a largo plazo<sup>97</sup>.
- **Fósforo.** La hipofosfatemia es una complicación más propia de la suplementación que del propio déficit nutricional derivado de las conductas restrictivas o purgativas de los TCA. Esta complicación es fácilmente detectable y tratable, pero de extrema gravedad si no se detecta a tiempo. Factores predictores de esta complicación son: índice de masa corporal (IMC) bajo, hipotasemia, bajos niveles sanguíneos de prealbúmina y niveles elevados de hemoglobina<sup>3,98,99</sup>.
- **Hierro.** La pobreza nutricional de la dieta normalmente seguida por un paciente con un TCA justifica unos niveles plasmáticos bajos de este ion. Además de la dieta, la hemólisis globular puede contribuir en el déficit de hierro propio de estos pacientes<sup>100</sup>.
- **Vitamina A o retinol.** Existe controversia en los datos acerca de las alteraciones de retinol en pacientes con TCA<sup>101</sup>. Niveles séricos elevados se atribuyeron a la ingesta inadecuada de otros nutrientes necesarios para el metabolismo de la vitamina A. Niveles disminuidos se relacionan con una ingesta inadecuada de la misma<sup>3</sup>.

- **Vitamina B1 o tiamina.** La restricción alimentaria puede llevar a unos niveles plasmáticos bajos de tiamina. Este déficit puede causar sintomatología neuropsicológica variada, como empeoramiento de sintomatología depresiva. Esta sintomatología es de mayor gravedad en cuadros comórbidos con consumo enólico<sup>102</sup>.
- **Vitamina B9 o ácido fólico.** El déficit de folato se ha descrito en estos pacientes<sup>3</sup>. Esta vitamina es esencial para el crecimiento humano, funcionamiento nervioso y para la reducción de los niveles del aminoácido homocisteína. En el caso de una mujer embarazada los requerimientos de B9 son mayores, dado que ayuda al crecimiento del feto y la placenta; así como previene posibles defectos del desarrollo.
- **Vitamina B12 o cobalamina.** Un déficit de cobalamina a corto plazo puede producir sintomatología de anemia (cansancio, debilidad,) o afectiva. A largo plazo se relaciona con daño cerebral.
- **Vitamina C.** La vitamina C es necesaria para el crecimiento y reparación de tejidos en todas las partes del cuerpo y actúa como antioxidante<sup>3</sup>. La gran mayoría de frutas y verduras contiene alguna cantidad de la misma.
- **Vitamina D.** La anorexia nerviosa se asocia con deterioro de la masa ósea. Esto es consecuencia de un pico de masa ósea insuficiente en la adolescencia y posterior pérdida en los primeros años de adulto. Un estudio italiano, encontró una fuerte relación entre los valores de vitamina D y la densidad mineral ósea (DMO). Unos niveles de 25OHD superiores a 20 ng/ml se relacionan con unos valores significativamente mayores en la DMO<sup>99</sup>.

Además de la administración lógica de las vitaminas, el calcio o el hierro, teniendo en cuenta los aspectos neurobiológicos implicados en los TCA, las consecuencias de las alteraciones de la ingesta y conociendo que la eficacia del tratamiento o farmacológico es parcial en estas pacientes, tendría sentido plantear estrategias terapéuticas adicionales destinadas a revertir tanto las posibles disfunciones biológicas como los déficits propios de las dietas erráticas. Por otra parte, demostrada la necesidad en estos pacientes de tratamientos a largo plazo, la administración de suplementos dietéticos más naturales, podrían ser mejor aceptados y mejorar la adherencia en las pacientes más impulsivas.

Desde el punto de vista farmacológico, los fármacos reguladores del sistema serotoninérgico han sido los más ampliamente utilizados por el beneficio que tienen en las conductas bulímicas, en las rumiaciones en torno al peso, en la inestabilidad afectiva, y en los síntomas ansioso-depresivos de estos pacientes. Hay que tener en cuenta, además, que las dosis de antidepressivos serotoninérgicos utilizadas en los cuadros bulímicos son mucho más elevadas que las utiliza-

das en la depresión, por lo que el refuerzo con suplementos dietéticos podría contribuir a un mejor regulamiento de las pautas farmacológicas.

Siguiendo esta línea, los suplementos de triptófano o ricos en triptófano, aminoácido esencial en la biosíntesis de la serotonina, parecen de especial interés en el tratamiento de la AN y la BN<sup>103</sup>.

Además, algunos datos alertan de la peor respuesta a los antidepressivos si existe disminución de este aminoácido<sup>104</sup>. De hecho, algunas guías clínicas ponen de especial relevancia la relación entre los niveles de triptófano y determinados síntomas clínicos, así como la utilidad clínica terapéutica del triptófano. Aunque por ahora no se plantea la suplementación con precursores de la serotonina como único tratamiento, sí se recomienda utilizar los suplementos de triptófano como tratamiento coadyuvante. En este sentido, la administración de triptófano no sólo iría destinada a normalizar los mecanismos neurobiológicos implicados en esto trastornos sino también a que el tratamiento farmacológico con fármacos serotoninérgicos sea más eficaz<sup>105-107</sup>.

Dado el papel que los ácidos grasos Omega 3 ejercen en el control inflamatorio y en la protección frente al estrés oxidativo, su déficit podría relacionarse con las investigaciones que señalan una disfunción inflamatoria y un aumento del estrés oxidativo en distintos trastornos psiquiátricos y entre ellos los TCA tal y como señalábamos anteriormente. Numerosos estudios muestran deficiencias de estos nutrientes en la Depresión, el Trastorno Obsesivo-Compulsivo, el Trastorno Bipolar, la Esquizofrenia y también en los Trastornos de Conducta Alimentaria, mejorando los síntomas afectivos y la impulsividad<sup>108-110</sup>.

Por ello, se postula que la administración suplementos de ácidos grasos poliinsaturados Omega 3 podría actuar, de manera similar que en otras patologías mentales, previniendo el daño neuronal, estabilizando la membrana celular y actuando como antiinflamatorio<sup>91</sup>.

Las fuentes dietéticas ricas en este nutriente son los pescados azules, el aceite de perilla, las semillas de lino, las semillas de chía, el sacha inchi, los cañamones y las nueces entre otros. Debido a las dificultades de estas pacientes en conseguir una ingesta normalizada, diferentes trabajos han observado la utilidad del tratamiento con ácidos Omega 3 como coadyuvante de otros tratamientos, observando una mejoría importante de los síntomas en especial de la ansiedad<sup>111-113</sup>. Por tanto, la mayoría de los estudios parecen indicar que puede ser beneficioso el tratamiento con ácidos Omega 3 aunque se debe investigar más en esta línea<sup>114</sup>.

El zinc es otro de los elementos involucrado en diferentes procesos en el Sistema Nervioso Central. Se desconoce su mecanismo de acción, aunque se cree que tiene implicación

en el neurodesarrollo así como a nivel sináptico, en especial con receptores GABA<sup>115,116</sup>. El déficit de zinc produce en el organismo unos efectos similares a la clínica de los TCA, en especial a la AN. En adultos produce pérdida de peso, disfunción sexual (amenorrea en mujeres e impotencia en hombres), náuseas y vómitos, así como lesiones cutáneas<sup>117,118</sup> y se ha descrito déficit de zinc en pacientes diagnosticados de AN<sup>119</sup>. Diversos estudios han mostrado la utilidad del tratamiento con zinc como suplemento y podría plantearse su utilidad en los TCA, pero todavía no existen suficientes evidencias para hacer esta recomendación de forma sólida<sup>105-107,120,121</sup>.

Finalmente, aunque también con pocas evidencias, se ha señalado a la arginina como un aminoácido esencial con especial relevancia en la síntesis de óxido nítrico. El óxido nítrico tiene un papel importante en la vasodilatación y numerosos estudios han observado la relación entre la arginina y los accidentes cardiovasculares, así como su posible relevancia como tratamiento adyuvante<sup>122-124</sup>. El papel de la arginina en los TCA radica en que la mortalidad en este tipo de pacientes está relacionada, en muchos casos, con alteraciones cardiovasculares, por lo que estudios recientes se han focalizado en investigar el papel de la arginina en los pacientes con TCA<sup>125</sup>. De todos modos, por ahora, se han publicado pocos estudios y con muestras pequeñas por lo que el papel de la suplementación con arginina en estos trastornos no tiene por ahora suficiente validez científica.

## CONCLUSIONES

Conocidas las posibles implicaciones neurobiológicas asociadas a los TCA, los déficits nutricionales derivados de las alteraciones de la ingesta propios de estos trastornos, la eficacia parcial de los tratamientos farmacológicos y la necesidad de un tratamiento a largo plazo, los beneficios de la administración de suplementos dietéticos en la AN y en la BN parecen especialmente relevantes. Fundamentalmente, aquellos que tiene relación con la posible normalización del funcionamiento del sistema serotoninérgico y con los que tienen efecto antiinflamatorio como los suplementos de Triptófano y los suplementos ricos en de Ácidos Grasos Poliinsaturados.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Kaplan H, Sadock B. Sinopsis de Psiquiatría; Ciencias de la Conducta - Psiquiatría Clínica. Ed. Médica Panamericana S.A. 11a edición; 2015.
- Setnick J. Micronutrient Deficiencies and Supplementation in Anorexia and Bulimia Nervosa: A Review of Literature. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2010;25(2):137-42. Available in: <http://ncp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0884533610361478>.
- Jauregui I, Bolaños P. Revisión del tratamiento dietético-nutricional de la anorexia nerviosa. *Revista Médica de Chile*. 2012;140(1):107.
- Imbierowicz K, Braks K, Jacoby GE, Geiser F, Conrad R, Schilling G, et al. High-caloric supplements in anorexia treatment. *International Journal of Eating Disorders*. 2002;32(2):135-45.
- Leibowitz S. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs*. 1990;39:33-48.
- Halmi KA. Basic biological overview of eating disorders. In: Bloom FE, Kupfer DJ, ed. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York, Raven Press; 1995. pp. 1609-16.
- Askenazy F, Candito M, Caci H, et al. Whole blood serotonin content, tryptophan concentrations, and impulsivity in anorexia nerviosa. *Biol Psychiatry*. 1998;43:188-95.
- Díaz-Marsa M, Carrasco JL, Cesar J, Hollander E, Saiz J. Decreased platelet monoaminoxidase in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101:226-30.
- Brewerton TD, Jimerson D. Studies of serotonin function in anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 1996;62(1):31-42.
- Goodwin GM, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting changes serotonergic function in women, not men: implications for the aetiology of anorexia nervosa? *Psychological Medicine*. 1987;17:839-42.
- Anderson IM, Mortimore C. 5-HT and human anxiety. Evidence from studies using acute tryptophan depletion. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999;467:43-55.
- Anderson IM, Parry-Billings M, Newsholme, EA, Fairburn CG, Cowen PJ. Dieting reduces plasma tryptophan and alters brain 5-HT function in women. *Psychological Medicine*. 1990;20:785-79.
- Barr LC, Goodman WK, McDougle CJ, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS, et al. Tryptophan depletion in patients with obsessive-compulsive disorder who respond to serotonin reuptake inhibitors. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:309-17.
- Fairburn CG, Cowen PJ, Harrison PJ. Twin studies and the aetiology of eating disorders. *International Journal of Eating Disorders*. 1999;26:349-58.
- Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Tauscher J, Kasper S. [The tryptophan depletion test. Basic principles and clinical relevance]. *Der Nervenarzt*. 1997;68(7):556-62.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Symptomatic relapse in bulimia nervosa following acute tryptophan depletion. *Arch Geb Psychiatry*. 1999;56:171-6.
- Bruce KR, Steiger H, Young SN, Kin NM, Israël M, Lévesque M. Impact of acute tryptophan depletion on mood and eating-related urges in bulimic and nonbulimic women. *J Psychiatry Neurosci*. 2009 Sep;34(5):376-82.
- Kaye WH, Gendall KA, Fernstrom MH, Fernstrom J D, McConaha CW, Weltzin TE. Effects of acute tryptophan depletion on mood in bulimia nervosa. *Biological Psychiatry*. 2000;47(2):151-7.
- Kaye WH, Barbarich NC, Putnam K, Gendall K, Fernstrom J, Fernstrom M, et al. Anxiolytic effects of acute tryptophan depletion in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2003;33(3):257-67.
- Kaye WH, Weltzin TE. Serotonin activity in anorexia and bulimia nervosa: Relationship to the modulation of feeding and mood. *J Clin Psychiatry*. 1991c;52:41-8.
- Hassanyeh F, Marshall EF. Measures of serotonin metabolism in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84:561-3.
- Goodwin GM, Shapiro CM, Bennie J, Dick H, Carroll S, Fink G. The neuroendocrine responses and psychological of infusion of

- L-tryptophan in anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1989;19:857-64.
24. Kaye WH, Weltzin TE, Hsu LKG, et al. An open trial of fluoxetine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:464-71.
  25. Weltzin TE, Fernstrom MH, Kaye WH. Serotonin and bulimia nervosa. *Nutrition Reviews.* 1994;52(12):399-408.
  26. Steiger H, Young SN, Kin NM, et al. Implications of impulsive and affective symptoms for serotonin function in bulimia nervosa. *Psycho Med.* 2001;31:85-95.
  27. Steiger H, Koerner N, Engelberg MJ, et al. Self-destructiveness and serotonin function in bulimia nervosa. *Psychiatry Res.* 2001;103:15-26.
  28. Steiger L, Leonard S, Kin NY, et al. Childhood abuse and platelet tritiated-paroxetine binding in bulimia nervosa: implications of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61:428-35.
  29. Tammela LI, Rissanen A, et al. Treatment improves serotonin transporter binding and reduces binge eating. *Psychopharmacology.* 2003;170(1):89-93.
  30. Kaye WH, Greeno CG, Moss H, et al. Alterations in serotonin activity and psychiatry symptoms after recovery from bulimia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:927-35.
  31. Demitrack MA, Putnam FW, Rubinow DR, Pigott TA, Altemus M, Krahn DD, et al. Relation of dissociative phenomena to levels of cerebrospinal fluid monoamine metabolites and beta-endorphin in patients with eating disorders: A pilot study. *Psychiatry Res.* 1993;40:1-10.
  32. Goldbloom DS, Hicks LK, Garkinkel PE. Platelet serotonin uptake in bulimia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1990;28:644-7.
  33. Okamoto Y, Okamoto Y, Kagaya A, Satoshi T, Yasunobu F, et al. Serotonin-induced platelet calcium mobilization is enhanced in bulimia nervosa but no in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1995;38:274-6.
  34. Verkes RJ, Pijl H, Meinders EA, Van Kempen GMJ. Borderline personality, impulsiveness and platelet monoamine measures in bulimia nervosa and recurrent suicidal behavior. *Biol Psychiatry.* 1996;40:173-80.
  35. Jimerson DC, Wolfe BE, Metzger DE, Levine JM, Cooper TB. Blunted neuroendocrine response to serotonergic challenge in bulimia nervosa. *Neuropsychopharmacology.* 1994;10(supl 3/part 2):79S.
  36. Goldbloom DS, Garfinkel PE, Katz R, Brown G. The hormonal response to intravenous 5- hydroxytryptophan in bulimia. *J Psychosom Res.* 1996;40(3):289-97.
  37. Weltzin TE, Fernstrom JD, McConaha C, Kaye WH. Acute tryptophan depletion in bulimia nervosa: effects on large neutral amino acids. *Biol Psychiatry.* 1994a;35:388-97.
  38. Turón V, Thomas P. Antidepresivos en la bulimia nervosa. In: Vallejo J, Gastó C, eds. *Antidepresivos en la clínica psiquiátrica.* Barcelona: Mosby/Doyma; 1995.
  39. Chinchilla Moreno A. *Anorexia y Bulimia nerviosas.* Barcelona: Masson S.A.; 1994.
  40. Ayuso-Gutierrez JL, Palazón M, Ayuso- Mateos JL. Open trial of fluvoxamine in the treatment of bulimia nervosa. *Int J of Eating Disord.* 1994;15:245-9.
  41. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21:S99-S105.
  42. Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, et al. Altered 5-HT2A receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1143.
  43. Kaye WH, Frank G, Bailer UF, Henry S. Neurobiology of anorexia nervosa: clinical implications of alterations of the function of serotonin and other neuronal systems. *Int J Eat Disord.* 2005;37(Suppl):S15-9; discussion S20-1.
  44. Rolls E. The rules of formation of the olfactory representations found in the orbitalfrontal cortex olfactory areas in primates. *Chem Senses.* 2001;26:595.
  45. O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD, et al. Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron.* 2002;33:815.
  46. Riva, G. Neurobiology of Anorexia Nervosa: Serotonin Dysfunctions Link Self-Starvation with Body Image Disturbances through an Impaired Body Memory. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:600.
  47. Dai JX, Han HL, Tian, M, Cao J, Xiu JB, Song N, et al. Enhanced contextual fear memory in central serotonin-deficient mice. *Proc Natl. Acad Sci USA.* 2008;105:11981-6.
  48. Dakanalis A, Carrà G, Calogero R, Fida R, Clerici M, Zanetti MA, et al. The developmental effects of media-ideal internalization and self-objectification processes on adolescents' negative body-feelings, dietary restraint, and binge eating. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016a;24:997-1010.
  49. Dakanalis A, Gaudio S, Serino S, Clerici M, Carrà G, Riva G. Body-image distortion in anorexia nervosa. *Nat Rev Dis Primers.* 2016b;2:16026.
  50. Eguiluz I, Segarra R. *Introducción a la psicopatología.* Ed ArsXXI; 2005. pp.457-70.
  51. Evenden JL. The pharmacology of impulsive behavior in rats II: the effects of amphetamine, haloperidol, imipramine, chlordiazepoxide, and other drugs on fixed consecutive number schedules (FCN 8 and FCN 32). *Psychopharmacology.* 1998;138(3-4):283- 94.
  52. Evenden JL. The pharmacology of impulsive behavior in rats VII: the effects on serotonergic agonists and antagonists on responding under a discrimination task using unreliable visual stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* 1999;146(4):422-31.
  53. Nishiguchi N, Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, Shirakawa O, Higuchi S. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients. *Biol Psychiatry.* 2001;50(2):123- 8.
  54. Preuss UW, Koller G, Bondy B, Bahlmann M, Soyka M. Impulsive traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism in alcohol dependents: possible association but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology.* 2001;43(3):186-91.
  55. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry.* 2004;161(12):2215-21.
  56. Newton JR, Freeman CP, Munro J. Impulsivity and dyscontrol in bulimia nervosa: is impulsivity an independent phenomenon or a marker of severity? *Acta Psychiatr Scand.* 1993;87(6):389-94.
  57. Leibowitz S. Hypothalamic paraventricular nucleus: interaction between alpha noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosci Biobehav Rev.* 1988;12:101-9.
  58. Lessem MD, George DT, Kaye WH, et al. State-related changes in norepinephrine regulation in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 1989;25:509-12.
  59. Kaye WH, Ebert MH, Raleigh M, Lake CR. Abnormalities in CSN monoamine metabolism in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry.* 1984;41:350-5.
  60. Bartak V, Vybiral S, Papezova H, et al. Basal and exercise-induced sympathetic nervous activity and lipolysis in adipose tissue of patients with anorexia nervosa. *Eur J Clin Invest.*

- 2004;34(5):371-7.
61. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting- type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:503-6.
  62. Brambilla F, Bellodi L, Arancio C, et al. Central dopaminergic function in anorexia and bulimia nervosa: a psychoneuroendocrine approach. *Psychoneuroendocrinol*. 2001;26:393-409.
  63. Walsh BT, Katz JL, Levin J, et al. Adrenal activity in anorexia nervosa. *Psychosom Med*. 1978;40:499-506.
  64. Duclos M, Corcuff JB, Roger P, et al. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol*. 2000;51:725-31.
  65. Mortola JF, Rasmussen DD, Yen SSC. Alterations of the adrenocorticotropin-cortisol axis in normal weight bulimic women: evidence for a central mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:517-22.
  66. Yehuda R, Giller EL, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1991;30(10):1031-48.
  67. Carrasco JL, Díaz-Marsa M, et al. Enhanced suppression of cortisol after dexamethasone in borderline personality disorder. A pilot study. *Actas Esp Psiquiatr*. 2003;31(3):138-41.
  68. Grossman R, Yehuda R, et al. The dexamethasone suppression test and glucocorticoid receptors in borderline personality disorder. *Ann NY Acad Sci*. 1997;821:459-64.
  69. Lahmeyer HW, Val E, Gaviria FM, Prasad RB, Pandey GN, et al. EEG sleep, lithium transport, dexamethasone suppression, and monoamine oxidase activity in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 1988;25(1):19-30.
  70. Ribases M, Gratacós M, Badia A, Jiménez L, Solano R, Vallejo J, et al. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):851-60.
  71. Mercader JM, Fernández-Aranda F, Gratacós M, Ribases M, Badia A, Villarejo C. Bloodlevels of brain-derived neurotrophic factor correlate with several psychopathological symptoms in anorexia nervosa patients. *Neuropsychobiology*. 2008;56(4):185-90.
  72. Pinheiro AP, Sullivan PF, Bacaltchuck J, Prado-Lima PA, Bulik C. Genetics in eating disorders: extending the boundaries of research. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1999;28(3):218-25.
  73. Slof-Op't Landt MCT, van Furth EF, Meulenbelt I, Slagboom PE, Bartels M, Boomsma DI, et al. Eating Disorders: From Twin Studies to Candidate Genes and Beyond. *Twin Research and Human Genetics*. 2005;8(5):467-82.
  74. Bulik CM, Kleiman SC, Yilmaz Z. Genetic epidemiology of eating disorders. *Current Opinion in Psychiatry*. 2006;29(6):383-8.
  75. Strober M, Freeman R, Lampert C, Diamond J, Kaye W. Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *Am J Psychiatry*. 2000;157:393-401.
  76. Yilmaz Z, Hardaway A, Bulik C. Genetics and epigenetics of eating disorders. *Adv Genomics Genet*. 2015;5:131-50.
  77. Fitcher MM, Noegel R. Concordance for bulimia nervosa in twins. *Int J Eating Disord*. 1990;9:255-63.
  78. Kendler KS, McLean C, Neale M, et al. The genetic epidemiology of bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 1991;148:1627-37.
  79. Bruins-Sloot SL, Gorwood P, Bouvard M, Blot P, Ades J, Feingold J, et al. Lack of association between anorexia nervosa and D-3 dopamine receptor. *Biol Psychiatry*. 1998;43(1):76-8.
  80. Hinney A, Barth N, Ziegler A, von Prittwitz S, Hamann A, Henninghausen K, et al. Serotonin transporter genelinked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci*. 1997;61(21):295-303.
  81. Hinney A, Lentes KU, Rosenkranz K, Barth N, Roth H, Ziegler A, et al. Beta 3-adrenergic- receptor allele distributions in children, adolescents and young adults with obesity, underweight or anorexia nervosa. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21(3):224-30.
  82. Matsushita S, Suzuki K, Murayama M, et al. Serotonin transporter regulatory region polymorphism is associated with anorexia nervosa. *Am J Med Genet*. 2004;128B(1):114-7.
  83. Ricca V, Nacmias B, Boldrini M, Cellini E, di Bernardo M, Ravaldi C, et al. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (-1438G/A) in patients suffering from Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa. *Neurosci Lett*. 2004;365(2):92-6.
  84. Raevuori A, Linna MS, Keski-Rahkonen, A. Prenatal and perinatal factors in eating disorders: A descriptive review. *International Journal of Eating Disorders*. 2014;47(7):676-85.
  85. Flinkkilä E, Keski-Rahkonen A, Marttunen M, Raevuori A. Prenatal Inflammation, Infections and Mental Disorders. *Psychopathology*. 2016;49(5):317-33.
  86. Díaz-Marsa M, Carrasco JL, Hollander E, César J, Saiz-Ruiz J. Decreased platelet monoamine oxidase activity in female anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(3):226-30.
  87. Caspar-Bauguil S, Montastier E, Galinon F, Frisch-Benarous D, Salvayre R, Ritz P. Anorexia nervosa patients display a deficit in membrane long chain poly-unsaturated fatty acids. *Clin Nutr*. 2012;31(3):386-90.
  88. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. International society for nutritional psychiatry research. *Nutritional medicine as mainstream in psychiatry*. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:271-4.
  89. Messamore E, McNamara RK. Detection and treatment of omega-3 fatty acid deficiency in psychiatric practice: Rationale and implementation. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):25.
  90. Swenne I, Rosling A, Tengblad S, Vessby B. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acids are associated with depression in adolescents with eating disorders and weight loss. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1610-5.
  91. Prior PL, Galduroz JCF. (N-3) Fatty Acids: Molecular Role and Clinical Uses in Psychiatric Disorders 1, 2. *Adv Nutr*. 2012;(3):257-65.
  92. Kanakam N, Treasure J. A review of cognitive neuropsychiatry in the taxonomy of eating disorders: state, trait, or genetic? *Cogn Neuropsychiatry*. 2013;18:83-114.
  93. Lang K, Stahl D, Espie J, Treasure J, Tchanturia K. Set shifting in children and adolescents with anorexia nervosa: an exploratory systematic review and meta-analysis. *Int J Eat Disord*. 2014;47:394-9.
  94. Caglar-Nazali HP, Corfield F, Cardi V, et al. A systematic review and meta-analysis of 'Systems for Social Processes' in eating disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;42:55-92.
  95. Foerde K, Steinglass J, Shohamy D, Walsh BT. Neural Mechanisms Supporting Maladaptive Food Choices in Anorexia Nervosa. *Nat Neurosci*. 2015;18(11):1571-3.
  96. King JA, Geisler D, Ritschel F, Boehm I, Seidel M, Roschinski B, et al. Global cortical thinning in acute anorexia nervosa normalizes following long-term weight restoration. *Biol Psychiatry*. 2015;77(7):624-32.
  97. Taylor C, Lamparello B, Kruczek K, Anderson ED, Hubbard J, Misra M. Validation of a food frequency questionnaire for determining calcium and vitamin D intake by adolescent girls with anorexia nervosa. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):479-85,485.e1-3.
  98. Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL, Mehler PS. Predictors of

- hypophosphatemia during refeeding of patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2015;48(7):898–904.
99. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone.* 2015; 78(2015):212–5.
  100. Mant MJ, Faragher BS The haematology of anorexia nervosa. *Br J Haematol.* 1972;23:730–50.
  101. Vaisman N, Wolfhart D, Sklan D. Vitamin A metabolism in plasma of normal and anorectic women. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46:873–8.
  102. Winston AP, Jamieson CP, Madira W, Gatward NM, Palmer RL. Prevalence of thiamin deficiency in anorexia nervosa. *Int J Eat Dis.* 2000;28:451–4.
  103. Wurtman JJ, Wurtman RJ. Drugs that enhance central serotonergic transmission diminish elective carbohydrate consumption by rats. *Life Sciences.* 1979;4:895–903.
  104. Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Moreno FA, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry.* 1999;46:212–20.
  105. The British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists. National Institute for Clinical Excellence. *Eating Disorders Guideline.* London; 2004.
  106. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. *Clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders.* Sidney; 2014.
  107. American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders.* Third Edition. Washington; 2010.
  108. Wurtman RJ, O'Rourke D, Wurtman JJ. Nutrient imbalances in depressive disorders. Possible brain mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 1989;575:75–82.
  109. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet.* 1998;351:1213.
  110. Rudin DO. The dominant diseases of modernized societies as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate beriberi. *Med Hypotheses.* 1982;8:17–47.
  111. Holman RT, Adams CE, Nelson RA, Grater SJ, Jaskiewicz JA, Johnson SB, et al. Patients with anorexia nervosa demonstrate deficiencies of selected essential fatty acids, compensatory changes in nonessential fatty acids and decreased fluidity of plasma lipids. *J Nutr.* 1995;125:901–7.
  112. Langan SM, Farrell PM. Vitamin E, vitamin A and essential fatty acid status of patients hospitalized for anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:1054–60.
  113. Ayton AK, Azaz A, Horrobin DF. A pilot open case series of ethyl-EPA supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2004;71:205–9.
  114. Barbarich NC, McConaha CW, Halmi KA, Gendall K, Sunday SR, Gaskill J, et al. Use of nutritional supplements to increase the efficacy of fluoxetine in the treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2004;35:10–5.
  115. Smart TG, Xie X, Krishek BJ. Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc. *Prog Neurobiol.* 1994;42:393–441.
  116. Glascher J, Adolphs R. Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala. *J Neurosci.* 2003;23:10274–82.
  117. Underwood EJ. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition.* Academic Press, New York; 1977.
  118. Hambridge KM, Walravens PA. Zinc deficiency in infants and preadolescent children. *AS In: Prasad A, Doberleas P, eds. Trace Elements in Human Health and Disease.* vol 1. Academic Press, New York; 1976.
  119. Hadigan CM, Anderson EJ, Miller KK, Hubbard JL, Herzog DB, Klibanski A, et al. Assessment of macronutrient and micronutrient intake in women with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2000;28:284–92.
  120. McClain CJ, Stuart MA, Vivian B, McClain M, Talwalker R, Snelling L, et al. Zinc status before and after zinc supplementation of eating disorder patients. *J Am Coll Nutr.* 1992;11:694–700.
  121. Su JC, Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord.* 2002;7:20–2.
  122. Wagenaar LJ, Buikema, H, Pinto YM, van Gilst WH. Improvement of endothelial dysfunction in experimental heart failure by chronic RAAS-blockade: ACE-inhibition or AT1- receptor blockade? *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System.* 2001;2(suppl. 1):S64–S69.
  123. Abd El-Hay S, Colyer C. Development of High-Throughput Method for Measurement of Vascular Nitric Oxide Generation in Microplate Reader. *Molecules.* 2017;22(1);127.
  124. Wang Y, Ren Y, Xing L, Dai X, Liu S, Yu B, et al. Endothelium-dependent vasodilation effects of Panaxinotoginseng and its main components are mediated by nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016;12(6):3998–4006.
  125. Vignini A, D'Angelo M, Nanetti L, Camilloni MA, Cester AM, Faloia E, et al. Anorexia nervosa: A role for L-arginine supplementation in cardiovascular risk factors? *International Journal of Eating Disorder.* 2010;43(5):464–71.