

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Título:

“Parámetros bioquímicos presentes en un grupo de pacientes con Anorexia Nerviosa”

Autores:

Franco D. Pirchio, Leonardo G. Bazzara, Marta C. Andrada

Centro :

Centro Villa Dalcar Psiconeurociencias- Río Cuarto- Córdoba

Dirección postal:

W Tejerina (Norte) 241-CP:5800-Río Cuarto-Cba.

Dirección electrónica:

francopirchio@yahoo.com.ar - labvilladalcar@hotmail.com

Teléfono del autor/es

(0358) 154115244 - (0358) 4638600

Resumen

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria que se caracteriza por la pérdida auto-inducida de peso. Son frecuentes las complicaciones médicas asociadas a alteraciones endócrinas, metabólicas y del estado nutricional originadas por conductas alimentarias inapropiadas. Las guías para el tratamiento y manejo de los pacientes con anorexia nerviosa subrayan la importancia de identificar los pacientes con serio riesgo de daño o muerte. El examen físico, el electrocardiograma y las determinaciones bioquímicas son las pruebas recomendadas. En las últimas décadas se han descrito anormalidades hormonales incluyendo bajos niveles de Triiodotironina e IGF-1 o aumento de los niveles de cortisol. Este estudio analizó una serie de parámetros bioquímicos en pacientes con diagnóstico de anorexia nerviosa y los comparó con un grupo control no encontrando diferencias significativas. Las alteraciones en los parámetros bioquímicos en pacientes con AN pueden no siempre ser evidentes dependiendo del tiempo transcurrido de la enfermedad y la variabilidad de las respuestas adaptativas.

Palabras claves: Anorexia nerviosa, hipercolesterolemia, IGF-1, triiodotironina.

Introducción

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria que afecta al 0,5-1,0 % de la población general entre los 15 y 30 años. Clínicamente establece como característica principal la pérdida auto-inducida de peso, provocada por una preocupación patológica por la forma y el peso del propio cuerpo, que más tarde se manifiesta mediante el “control” excesivo de la ingesta de alimentos (1). En la AN tipo restrictivo el individuo limita severamente la ingesta de los alimentos, en tanto que la AN de tipo purgativo/compulsivo se desarrolla con un comportamiento purgativo más una dieta rigurosa (2). Los criterios diagnósticos que se utilizan para clasificar los trastornos de la conducta alimentaria se basan en un manual denominado DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual de la American Psychiatric Association, 4^o edición), que permite una mayor comprensión de la patología y el establecimiento posterior de medidas terapéuticas.

El origen preciso de los trastornos de la conducta alimentaria no se ha podido dilucidar hasta el momento. Actualmente se considera a la AN un trastorno de etiología multifactorial, donde se encuentran involucrados factores biológicos, sociales y psicodinámicos. Dentro de los factores biológicos, poco se sabe de los mecanismos moleculares que alteran la conducta alimentaria, pero cada día es más claro que el sistema nervioso central, particularmente el hipotálamo, desempeña un papel relevante en dicho trastorno (3). La enfermedad se caracteriza por alteraciones somáticas importantes y modificaciones en los ejes hormonales que llevan a presentar síntomas y signos específicos y han servido de argumento a algunos investigadores para hablar de una disfunción primaria del eje hipofisario-hipotalámico (4).

La amenorrea es un síntoma muy frecuente en las pacientes con AN, se suma a los criterios diagnósticos según DSM-IV, y se relaciona con la pérdida de pulsatilidad de la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), condicionando un hipogonadismo hipogonadotropo, con niveles disminuidos de LH y FSH e indetectables o muy bajos de estradiol (E2), que se revierte con la recuperación de peso (5-7).

En la AN se presenta el denominado “Síndrome de T3 baja” caracterizado por un descenso notable de triiodotironina (T3), valores dentro del rango de referencia o levemente por debajo de tiroxina (T4) y niveles normales de tirotrófina basal (TSH). Los bajos niveles de T3 se atribuyen en primer lugar a una monodesyodación periférica disminuida de T4 y un aumento de formación simultánea del metabolito inactivo T3 reversa (T3r) (8,9).

En la AN las concentraciones de hormona de crecimiento (GH) son variables encontrándose elevada en el 50% de los casos, pero hay ausencia de efectos anabólicos y de estimulación del crecimiento debido a que los niveles de IGF-1 están disminuidos (10). La disminución de IGF-1 en la AN es causada por el estado de desnutrición de estos pacientes. Por un lado, existe un estado de resistencia a GH y por otro, un déficit de aminoácidos esenciales que perjudica la biosíntesis de varias proteínas hepáticas ricas en estos aminoácidos como es el caso del IGF-1 (11-13).

Los niveles plasmáticos de prolactina en pacientes con AN no difieren de un grupo control de pacientes con amenorrea debido a la pérdida de peso simple. La ausencia de hiperprolactinemia en ambos grupos de pacientes sugiere un mecanismo

diferente con respecto al de la amenorrea secundaria idiopática, en la que la frecuencia de hiperprolactinemia es alrededor del 30% (14).

La osteoporosis es otra complicación de la AN, encontrándose aproximadamente en el 50% de mujeres jóvenes que presentan una densidad mineral ósea (DMO) por debajo de dos desviaciones estándar. El grado de osteopenia puede ser tan grave que facilita la aparición de múltiples fracturas. Las causas de la pérdida de masa ósea en estas pacientes son desconocidas, pero algunos factores, como la deficiencia de estrógenos, el exceso de glucocorticoides, la malnutrición y la baja ingesta de calcio, podrían estar implicados en la génesis de la osteoporosis (15).

En la AN la pérdida de peso auto-inducida genera una serie de alteraciones y cambios significativos en la composición corporal con severa pérdida de grasa. Sin embargo los niveles de colesterol total están elevados. (16,17).

En los pacientes con AN los niveles basales de insulina, glucosa y glucagón plasmáticos aparecen reducidos. Las concentraciones de glucosa se encuentran en el límite inferior de los valores normales, pero sin llegar a hipoglucemias severas (18,19).

La anorexia nerviosa es un trastorno alimentario potencialmente grave, que puede llevar al paciente a sufrir descompensaciones orgánicas severas y derivar en la muerte. La autoinducción del vómito y el abuso de laxantes producen serias anomalías metabólicas, pérdida de hidrogeniones, alcalosis o acidosis metabólica y a veces crisis epilépticas como consecuencia de las alteraciones electrolíticas (20,21). El laboratorio clínico tiene una participación muy importante ya que puede contribuir al diagnóstico, proveer datos del estadio de la enfermedad y participar activamente en el seguimiento y la vigilancia terapéutica.

El propósito de este trabajo fue evaluar parámetros clínicos y bioquímicos de un grupo de pacientes con AN de un Centro de Salud de la Ciudad de Río Cuarto y compararlos con un grupo control.

Materiales y métodos:

Se estudiaron 8 pacientes con AN (7 mujeres y 1 varón) de edades comprendidas entre 13 y 25 años atendidos en el Centro Villa Dalcárcel Psiconeurociencias de la ciudad de Río Cuarto. Se incluyó un grupo control de 10 individuos saludables con similares

características etarias y socioeconómicas. Se obtuvieron datos de peso y altura y se calculó el índice de masa corporal (IMC): $\text{peso(Kg)/altura}^2(\text{m}^2)$ (Tabla 1).

Se extrajeron muestras de sangre a pacientes y controles por la mañana después de 12 horas de ayuno. Las muestras fueron centrifugadas y el suero conservado a -20°C hasta su análisis. Las extracciones se realizaron en fase folicular temprana excepto en dos pacientes con AN en amenorrea.

Se realizaron determinaciones de glucosa, urea, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, calcio, fósforo, proteínas totales y albúmina en un autoanalizador CM250 (Wiener lab); TSH, T4 libre, T3, insulina, cortisol, prolactina, FSH, LH e IGF-1 se midieron por quimioluminiscencia en Immulite 2000 (Siemens) y beta-crosslaps y osteocalcina por electroquimioluminiscencia en Elecsys 2010 (Roche Diagnostic).

Análisis estadístico: los datos fueron procesados con el programa Medcalc versión demo. Para la comparación entre los valores medios se utilizó el test de Student; para las variables con distribución sesgada se utilizó el test de Mann Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados:

En la Tabla 1 se muestran la edad y los datos antropométricos de los 8 pacientes con AN y los 10 controles.

Los valores medios de edad y talla fueron similares en ambos grupos. El peso corporal, en cambio, fue significativamente menor en los pacientes con AN respecto al grupo control, diferencia que se ve reflejada también en el IMC.

Tabla 1. Edad y datos antropométricos de pacientes con anorexia nerviosa (AN) y sujetos controles.

	AN (n=8)	Controles (n=10)	<i>p</i>
Edad (años)	19,0 ± 4,6	18,0 ± 3,0	NS
Peso (Kg)	45,8 ± 6,5	53,3 ± 4,4	< 0,01
Talla (m)	1,67 ± 0,1	1,63 ± 0,1	NS

IMC (Kg/m²)	16,3 ± 1,2	20,2 ± 1,2	<0,001
-------------------------------	------------	------------	--------

Valores de Medias±DS

Los resultados obtenidos de la valoración de analitos en sangre se observan en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas en los niveles de glucosa, urea, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina y prealbúmina. Con respecto al perfil lipídico, si bien las diferencias no son significativas, se observó una tendencia a valores más elevados de colesterol total en los pacientes con AN, dentro de los cuales, cuatro (50%) presentaron niveles superiores al valor recomendado (180 mg/dl) (22). En los pacientes con AN la media de colesterol LDL fue ligeramente superior a la media de los controles, a diferencia de colesterol HDL que fue similar en ambos grupos. Los niveles séricos de triglicéridos no mostraron diferencias significativas, aunque se pudo apreciar que en el grupo con AN el valor de triglicéridos fue menor.

En relación a los niveles hormonales, no se hallaron diferencias significativas en los valores de prolactina, LH, FSH, insulina y cortisol. IGF-1 tuvo valores más elevados en el grupo de pacientes anoréxicos, pero las diferencias no fueron significativas. En los pacientes con AN, los valores de TSH fueron ligeramente superiores y los de T3 y T4 libre inferiores, pero la diferencia fue significativa solamente para T4 libre (Tabla 3).

Los valores hallados de los marcadores de resorción ósea (beta-crosslaps) y de formación ósea (osteocalcina) fueron mayores en pacientes con AN comparados con el grupo control.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos en pacientes con anorexia nerviosa (AN) y sujetos controles.

Analito	AN (n=8)	Controles (n=10)	p
Glucosa (mg/dl)	82,0 ± 11,0	85,0 ± 8,2	NS
Urea (mg/dl)	31,0 ± 11,0	27,0 ± 6,0	NS
Colesterol total (mg/dl)	172,1 ± 46,3	164,0 ± 23,9	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	54,6 ± 14,3	51,5 ± 7,6	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	104,5 ± 40,0	94,2 ± 17,8	NS

Triglicéridos (mg/dl)	68,5 ±35,2	91,2 ± 39,5	NS
Proteínas totales (g/dl)	6,6 ± 0,3	6,97 ± 0,5	NS
Albúmina (g/dl)	4,1 ± 0,3	4,07 ± 0,1	NS
Prealbúmina (mg/dl)	24,8 ± 5,6	26,0 ± 3,9	NS
Ca (mg/dl)	8,6 ± 0,7	8,68 ± 0,4	NS
P (mg/dl)	4,3 ± 0,7	3,89 ± 0,4	NS

Valores de Medias±DS.

Tabla 3. Niveles hormonales en pacientes con anorexia nerviosa (AN) y sujetos controles.

	AN (n=8)	Controles (n=10)	p
IGF-1 (ng/dl)	308,5 ± 150,1	203,3 ± 86,1	NS
Insulina basal (uUI/ml)	3,1 ± 2,1	4,02 ± 1,3	NS
TSH (uUI/ml)	2,5 ± 0,9	2,15 ± 1,2	NS
T3 (ng/dl)	124,1 ± 40,9	140,1 ± 29,5	NS
T4 Libre (ng/dl)	0,8 ± 0,1	1,05 ± 0,1	<0,03
Cortisol (ug/dl)	19,3 ± 7,8	23,3 ± 10,9	NS
Beta-crosslaps (ng/ml)	0,6 ± 0,4	0,39 ± 0,2	NS
Osteocalcina (ng/ml)	41,2 ± 53,0	19,7 ± 10,2	NS
Prolactina (ng/ml)	12,31 ± 6,6	21,04 ± 12,7	NS
LH (mUI/ml)	0,3(0,1-3,8)*	3,7(0,1-6,4)*	NS
FSH (mUI/ml)	1,71 ± 2,9	4,5 ± 3,4	NS

Valores de Medias±DS y de Mediana (mín-máx)*.

Discusión

En el presente trabajo se estudiaron parámetros antropométricos y bioquímicos en un grupo de pacientes con AN comparándolos con un grupo control.

En la estimación del IMC se observaron valores inferiores para los pacientes con AN respecto al grupo control. Teniendo en cuenta que se establece como una pauta diagnóstica para esta enfermedad un $IMC < 17,5 \text{ Kg/m}^2$ (23), el grupo estudiado cumple con este criterio. Las diferencias fueron estadísticamente significativas con respecto al grupo control cuyos valores estuvieron dentro del rango de referencia de acuerdo al grupo etario (24). Esta diferencia en el IMC es atribuida al peso, ya que la talla fue similar en ambos grupos, por ende, el bajo peso fue un factor ponderable en el grupo con AN.

Dentro de los parámetros bioquímicos analizados se observó que las diferencias en los niveles de glucosa no fueron significativas aunque tres de los pacientes con AN tuvieron valores de glucemia en ayunas por debajo del intervalo de referencia. Si bien los niveles de glucosa están más sujetos a un control hormonal regulado por insulina que a influencias nutricionales, cuando la ingesta de todos o algunos macronutrientes es muy baja se producen ligeros descensos de la glucemia, pero sin llegar a situaciones de hipoglucemia (25,26). En el presente trabajo los niveles de insulina se hallaron algo disminuidos con respecto al grupo control. Este hallazgo estaría relacionado con la escasa ingesta de carbohidratos que provoca una disminución en la secreción de insulina (26,27).

Los mecanismos exactos por los cuales se produce el aumento de los lípidos en la AN aún no son bien conocidos, pero diferentes hipótesis se han formulado. La hipercolesterolemia puede ser el reflejo de la disminución en la eliminación de los ácidos biliares en condiciones de inanición (28). En nuestro trabajo se observó una tendencia a valores mayores de colesterol total en los pacientes con AN respecto al grupo control y cuatro de los ocho pacientes con AN presentaron niveles superiores al valor recomendado (180 mg/dl) (22). Por otro lado, el aumento de colesterol-LDL sugiere que esta lipoproteína es la responsable de los valores elevados de colesterol total ya que los niveles de colesterol-HDL no presentaron diferencias con respecto al grupo control. En este sentido, varios autores atribuyeron la elevación del colesterol total a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), debido a un aumento en el flujo de colesterol periférico al hígado que inhibe la síntesis de colesterol endógeno por los hepatocitos. Este flujo reduce la actividad de los receptores de LDL y el catabolismo de las LDL podría ser más prolongado (29-31). En otra publicación se halló que la relación

lathosterol:colesterol fue significativamente menor en la AN en comparación a sujetos controles, por lo que es poco probable que el aumento de la síntesis endógena de colesterol sea responsable de la hipercolesterolemia en la AN (32).

Los triglicéridos, constituidos principalmente por ácidos grasos, son la forma más importante de almacenamiento de energía en tejido adiposo. Debido a su alta densidad de energía y baja solubilidad son la fuente lipídica de energía más importante de los alimentos (33). El escaso tejido graso y la ausencia de ingesta de comidas con contenido graso podrían explicar los valores bajos de triglicéridos hallados en nuestros pacientes con AN.

Entre los biomarcadores nutricionales de síntesis hepática se hallan albúmina y prealbúmina. Estos marcadores no se mostraron alterados en los pacientes con AN en comparación con el grupo control, reflejando que en nuestros pacientes no se ha logrado modificar aún la concentración proteica a pesar de la desnutrición calórico-proteica. Solamente dos pacientes recientemente diagnosticado tuvieron niveles de prealbúmina por debajo del valor de referencia, posiblemente por el marcado cuadro de desnutrición que presentaban. Desafortunadamente los parámetros tradicionales para evaluar el estado nutricional tienen importantes limitaciones en estos pacientes, principalmente a causa de la restricción de fluidos y la deshidratación, comunes en la anorexia nerviosa (34).

La deficiencia de calcio de las pacientes con AN debido al déficit alimenticio, induce una liberación del calcio óseo con el fin de mantener la homeostasis del fluido extracelular, resultando difícil la restauración de la masa ósea (35). La pérdida de masa ósea se ha asociado también a niveles bajos de estrógenos y elevados de cortisol que suelen observarse en estas pacientes (36). La resorción ósea se encuentra incrementada sin aumento concomitante de formación ósea, de tal modo que a veces sólo los marcadores de resorción se hallan elevados. Dado que la pérdida de hueso puede ocurrir en forma temprana y transcurrir rápidamente, se aconseja la pesquisa de osteoporosis en todas las pacientes que llevan más de 6 meses de AN o amenorrea (37). Si bien 4 de nuestras pacientes llevaban más de 12 meses de duración de la enfermedad y no eran amenorreicas, no se observaron en ellas alteraciones de las concentraciones de calcio y fósforo sérico ni de los marcadores del remodelado óseo. Solamente el paciente masculino 13 años tuvo niveles muy elevados de beta-crosslaps y osteocalcina, pero

compatibles con el aumento de estos marcadores durante la etapa de crecimiento. Probablemente el tiempo de enfermedad que llevan nuestros pacientes no es suficiente para observar mayores alteraciones en el metabolismo óseo.

El IGF-1, considerado un factor trófico dependiente del estado nutricional, correlaciona positivamente con el IMC. En pacientes con AN el estado de desnutrición causa una resistencia adquirida a GH y en consecuencia una disminución de los niveles de IGF-1(38,39). Sin embargo, durante el proceso de recuperación de peso, el IGF-1 tarda en ajustarse al cambio y pierde correlación con marcadores del estado nutricional como IMC o niveles de glucemia (40). Es posible que debido a la relativamente corta duración de la enfermedad en nuestros pacientes (Md de 8 meses), no se pudieron observar diferencias en los niveles de IGF-1 entre sujetos con AN y controles.

Los valores de TSH fueron ligeramente mayores en los pacientes con AN, mientras que los niveles de hormonas tiroideas fueron inferiores respecto al grupo control. Los trabajos publicados sobre el comportamiento de las hormonas tiroideas en la AN coinciden en observar niveles de T3 inferiores a lo normal (41,42). En la AN se presenta el denominado “Síndrome de T3 baja” caracterizado por un descenso notable de T3, valores dentro del rango de referencia o levemente por debajo de T4 y niveles normales de TSH. Los bajos niveles de T3 en la AN se atribuyen a una monodesyodación periférica disminuida de T4 y un aumento de formación simultánea del metabolito inactivo T3 reversa (T3r) (43, 44). La desyodación periférica alterada que transforma la T4 preferentemente en rT3 en detrimento de la formación de T3 parece un mecanismo de protección del organismo para evitar el consumo excesivo de energía (45-47).

La cortisolemia en ambos grupos no mostró diferencias significativas entre pacientes y controles. Estos datos parecen contradictorios con los encontrados en otros estudios. En la AN existe un estado de hipercortisolemia debido a un aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal aunque el patrón circadiano se mantiene. Sin embargo, el aumento del cortisol deja de ser evidente seis meses después de haber corregido la pérdida de peso, lo cual podría justificar nuestros resultados debido a que algunos de los pacientes con AN se encuentran en fase de recuperación de su peso (48,49).

Conclusión

La AN es un trastorno alimentario potencialmente grave, que puede llevar al paciente a sufrir descompensaciones orgánicas severas y derivar en la muerte, así como desarrollar alteraciones psiquiátricas que pueden poner en riesgo su vida. La comprensión de la etiopatogenia, las manifestaciones clínicas y los criterios diagnósticos sumado a un correcto tratamiento son esenciales para los sanitaristas. El abordaje multidisciplinario para la comprensión de estos trastornos juega un papel preponderante sobre cualquier estrategia terapéutica individual y el laboratorio clínico tiene una participación muy importante en este contexto.

En la AN las anormalidades del sistema endocrino y del hipotálamo median muchas respuestas adaptativas, iniciando la puesta en marcha de mecanismos tendientes a conservar energía. Nuestro estudio sugiere que las alteraciones en los parámetros bioquímicos observadas en pacientes con AN pueden no siempre ser evidentes dependiendo del tiempo transcurrido de la enfermedad y la variabilidad de las respuestas adaptativas originadas por estos mecanismos compensatorios en las distintas etapas de la enfermedad.

Bibliografía

1. Chinchilla Moreno A. Trastornos de la conducta alimentaria: anorexia y bulimia nerviosa, obesidad y atracones. 1era Edición. Barcelona-Masson 2002. Pp15-32.
2. López- Ibor Aliño J., Valdés Miyar M. DSM-IV-TR Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona-Masson 2002. Pp 553-564.
3. Johansen JE, Fetissov SO, Bergström U, et al. Evidence for hypothalamic dysregulation in mouse models of anorexia as well as in humans. *Physiol Behav.* 2007. 92:278-82.
4. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_452_obes_infantojuv_AATRM_resum.pdf
Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria. Guías de Práctica Clínica. Díaz Atienza J. 2006. Núm. 2006/05-01.
5. Treasure JL, Wheeler M, King EA, et al. Weight gain and reproductive function: ultrasonographic and endocrine features in anorexia nervosa, *Clin Endocrinol* 1988. 29:607-16.

6. Allouche J, Bennet A, Barbe P, et al. LH pulsatility and in vitro bioactivity in women with anorexia nervosa related hypothalamic amenorrhea. *Acta Endocrinologica Copenhagen* 1991 i25:614-20
7. http://www.saegre.org.ar/docs/2_armata.pdf Alteraciones gineco-endocrinas en anorexia nerviosa. Raya S 1995.
8. Joergensen J. The epidemiology of eating disorders in Fyn County, Denmark, 1977-86. *Acta Psychiatr Scand* 1982.85:30-4.
9. Hangaad J, Andersen M, Grodum E, et al. Pulsatile thyrotropin secretion in patients with Addison disease during variable glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81:2502-7.
10. Scachi M, Pincelli AI, Caumo A, et al. Spontaneous nocturnal growth hormone secretion in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997. 82:3225-9.
11. Isley W L, Underwood L E, Clemmons D R. Changes in plasma somatomedin-C in response to diets with variable protein and energy content. *JPEN* 1984. 8:407-411.
12. Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di Pascoli L, Nardi M, Favaro S, Gatta A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr.* 2001. 20(3):251-7.
13. Baxter CB, Acquired growth hormone insensitivity and insulin-like growth factor 1 bioavailability. *Endocrinol Metab* 1997.4:65-9.
14. Skrabanek P, Devlin J, Mc Donald D, et al. Plasma prolactin and gonadotrophins in anorexia nervosa and amenorrhea due to weight loss. *Acta Endocrinol* 1981. 97: 433-435.
15. http://www.saegre.org.ar/docs/2_armata.pdf Alteraciones gineco-endocrinas en anorexia nerviosa. Raya S 1995.
16. Nestel PJ. Cholesterol metabolism in anorexia nervosa and hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974. 38, 325–328.
17. Mordasini R, Klose G & Greten H. Secondary type II hyperlipoproteinemia in patients with anorexia nervosa. *Metabolism* 1978. 27:71–79.
18. Zuñiga-Guajardo S, Garfinkel PE, Zimman B. Changes in insulin sensitivity and clearance in anorexia nervosa. *Metabolism* 1986. 35:1096-1100.
19. Kirriker N, Nishiwaki S, Nagata T, et al. Insulin sensitivity in patients with anorexia nervosa and bulimia. *Acta Psychiatr Scand* 1990. 81:236-9.

20. Rome ES, Ammerman S, Piper DS, et al. Children and adolescents with eating disorders: The state of the art. *Pediatrics* 2003. 111:98-108.
21. Rosen D. Eating disorders in children and young adolescents: Etiology, classification, clinical features and treatment. *Adolesc Med State Art Rev* 2003. 14:49-59.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
23. Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Editorial Garsi. 1988
24. Onis M., Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* 2007. Vol. 85:649-732
25. Dietz WH, Wolfe RR. Interrelationships of glucose and prortein metabolism in obese adolescents during shortterm hypocaloric dietary therapy. *Am J Clin Nutr.* 1985. 42:380-390.
26. Zuñiga-Guajardo S, Garfinkel PE, Zimman B. Changes in insulin sensitivity and clearance in anorexia nervosa. *Metabolism* 1986. 35:1096-1100.
27. Thibault U, Roberge AG. The nutritional status of subjects with anorexia nervosa. *Internat J Vit Nutr Res* 1987. 57, 447452.
28. Nestel PJ. Cholesterol metabolism in anorexia nervosa and hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1974. 38, 325–328.
29. Mordasini R, Klose G & Greten H. Secondary type II hyperlipoproteinemia in patients with anorexia nervosa. *Metabolism* 1978. 27:71–79
30. Teng B, Thompson GR, Sniderman AD, et al. Composition and distribution of low density lipoprotein fractions in hyperapobetalipoproteinemia, normolipidemia, and familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983. 80: 6662–6666
31. Weinbrenner T, Zuger M, Jacoby GE, et al. Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa: a case-control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolaemia. *Br J Nutr* 2004. 91:959–969

32. Feillet F, Feillet-Choloudray C, Bard JM, et al. Plasma cholesterol and endogenous cholesterol synthesis during refeeding in anorexia nervosa. *Clin Chim Acta* 2000. 294:45–56
33. Bangert SK. The clinical biochemistry of nutrition. En: *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects* (Cap. 10). Marshall WJ & Bangert SK, eds. Churchill Livingstone, Edinburgh. 1995. 173-198
34. Lowinger K, Griffiths R A, Beumont P J, Scicluna H, Touyz S W. Fluid restriction in anorexia nervosa: a neglected or new phenomenon? *Int J Eat Disord* 1999. 26: 392-396.
35. Guleki B, Davies MC, Jacobs HS. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhea. *Clin Endocrinol* 1994. 41: 275-281.
36. Kreipe RE, Higgins LA Anorexia nervosa. En: *Adolescent Nutrition, Assessment and Management*. Ed: Rikert VI. Chapman & Hall. New York. 1995. 159-180.
37. Teng K. Premenopausal osteoporosis, an overlooked consequence of anorexia nervosa. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2011; 78(1):50-58.
38. Legroux-Gérot I, Vignau J, D'Herbomez M, Collier F, Marchandise X, Duquesnoy B, Cortet B. Evaluation of bone loss and its mechanisms in anorexia nervosa. *Calcif Tissue Int.* 2007. 81(3):174-82.
39. Misra M, Miller KK, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, Ott M, Herzog DB, Johnson ML, Klibanski A. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Dec;88(12):5615-23.
40. Schulze UM, Schuler S, Schlamp D, Schneider P, Mehler-Wex C. Bone mineral density in partially recovered early onset anorexic patients - a follow-up investigation. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2010. 8;4:20.
41. Estour B, Germain N, Diconne E, Frere D, Cottet-Emard JM, Carrot G, Lang F, Galusca B. Hormonal profile heterogeneity and short-term physical risk in restrictive anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. 95(5):2203-10.
42. Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andler W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res.* 2008;70(1):51-7.
43. Kvetny J. Thyroxine binding and cellular metabolism of thyroxine in mononuclear blood cells from patients with anorexia nervosa. *J Endocr* 1983. 98: 343-350.

44. Curran-Celentano J, Erdman JW, Nelson RA, Grater SE. Alterations in vitamin A and thyroid hormone status in anorexia nervosa and associated disorders. *Am J Clin Nutr* 1985. 42, 1183-1191.
45. Moshang T. Jr, Parks JS, Baker U, Vaidya V, Utiger RL, Bongiovanni AM, Snyder PS. Low serum triiodothyronine in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1975. 40: 470-3.
46. Matsubayashi S, Tamai H, Uehata S, et al. Anorexia nervosa with elevated serum TSH. *Psychosom Med* 1988. 50:600-6.
47. Bando H, Yamasaki R, Saito S. Evaluation of hypothalamic-pituitary function in a combination of tests with four hypothalamic releasing hormones and L-dopa in normal subjects and in patients with hypothalamic and/or pituitary disorders. *Endocrinol Jpn* 1989. 36(5):705-20.
48. Gold PW, Gwirtsman I, Avgerinos PC, Nieman LK, Galluci WT, Kaye W, Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1986. 314, 1335-1342.
49. Keiko Homma, Akihiro Sato, Hisako Watanabe and Tomonobu Hasegawa. The Circadian Variation of Cortisol Secretion in Patients with Anorexia Nervosa in Childhood and Adolescence after Recovery of Body Weight by Treatment Using Gas Chromatography/Mass Spectrometry in Selected Ion Monitoring. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007. Vol. 16. 17-22.

Agradecimientos:

Por la colaboración desinteresada a la Dra. Liliana Muñoz, la Dra. Silvia Barzón, el Dr. Gustavo Zanlungo, la Lic. Flavia Lauga, la Lic. Eleana Balmaceda, al Laboratorio de Clínica Regional del Sud y a todo el personal del Centro Villa Dalcarr Psiconeurociencias.