

SITUACIÓN NUTRICIONAL EN LOS TRASTORNOS

ALIMENTARIOS

Esther Nova

Científico Titular del CSIC desde el año 2008. Doctora en Biología (Universidad Complutense de Madrid, UCM, 1999) Licenciada en Bioquímica (UCM, 1997) y Master en Nutrición Humana (Universidad Rey Juan Carlos, 1999). Forma parte del Grupo de Inmunonutrición del CSIC con dos líneas principales de investigación: 1) Estado nutricional de poblaciones y factores de riesgo en el desarrollo de patologías asociadas a la nutrición y 2) Efectos bioactivos y sobre la salud de ingredientes y alimentos funcionales: biomarcadores de estado inmuno-inflamatorio y microbiota. Ha publicado más de 60 artículos con índice de impacto y más de 50 capítulos en libros sobre nutrición e inmunidad. Como investigadora principal ha dirigido diversos proyectos, incluyendo estudios de intervención nutricional en humanos.

Resumen

Es un hecho conocido que el sistema inmune, al igual que todos los sistemas y órganos corporales de las pacientes con anorexia nerviosa sufre adaptaciones a sus bajas ingestas. La leucopenia es un hallazgo frecuente en anorexia nerviosa restrictiva y más aún la linfocitosis relativa, un aumento del porcentaje de linfocitos sin alteración del número total de linfocitos respecto a los valores normales. Los resultados descritos en diversos estudios muestran valores normales de linfocitos B y no son del todo coincidentes para los linfocitos T que o bien son normales o más bajos que en controles sanas. En el estudio de seguimiento de pacientes con anorexia nerviosa ANABEL, llevado a cabo en el hospital Niño Jesús de Madrid, han participado 40 pacientes con AN restrictiva (ANR), 9 pacientes con AN purgo-bulímica (ANP) y 17 pacientes con diagnóstico de TCANE, todas en su primer episodio. La población de estudio, de forma global, muestra linfocitosis relativa, y aunque por grupos es significativa solamente en el grupo ANR se asocia en modelos de regresión con el grado de malnutrición de las pacientes independientemente del subtipo diagnóstico.

Respecto al análisis de la distribución y recuento de linfocitos, se encontró de forma global un aumento del porcentaje de CD4+ respecto a controles sanas, que afecta en particular al porcentaje de CD4+ naïve, y un descenso del porcentaje de CD8+, que afecta en particular a los CD8+ memoria. El

comportamiento es similar entre los distintos grupos diagnósticos. En cuanto a los valores absolutos de linfocitos circulantes, destaca de forma global un descenso del número de linfocitos CD8+, que afecta exclusivamente a los CD8+memoria, y también un descenso muy significativo de células NK. Hay que destacar por tanto normalidad en todos los grupos en el número de linfocitos T CD4+ y linfocitos B. Los análisis de regresión realizados pusieron de manifiesto que la pérdida de peso (Z-score IMC), independientemente del subtipo diagnóstico, es el factor más relacionado con la linfocitosis relativa y con la prioridad de mantener el número de linfocitos T CD4, a través de una producción aumentada de linfocitos T naïve. La leptina en plasma tiene un papel clave como mediador de este efecto ya que la asociación negativa con el porcentaje de linfocitos es muy significativa.

Los niveles de citoquinas y adipoquinas en plasma en pacientes con TCA se han encontrado alterados en casi todos los estudios publicados. Las alteraciones descritas, de diversa índole, comprenden: 1) valores elevados de citoquinas proinflamatorias en plasma de pacientes con AN. 2) valores elevados de citoquinas proinflamatorias en cultivos no estimulados, 3) disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias en la respuesta in vitro frente a mitógenos. 3) Disminución de los niveles de leptina en plasma. 4) Aumento de los niveles de adiponectina. 5) alteración en el acoplamiento temporal de producción de cortisol y leptina.

La explicación que se acepta sobre estos hallazgos es que las células inmunológicas tienen una estimulación aumentada en situación basal y no son capaces de responder adecuadamente a un estímulo adicional, como el que supone un mitógeno o en su caso una infección por patógeno. La alteración en los mecanismos de retroregulación de cortisol sobre citoquinas impedirían la respuesta normal de fase aguda y explicaría la dificultad de las pacientes para desarrollar las respuestas de infección con sus síntomas típicos, como la fiebre.

Leptina y adiponectina son moléculas secretadas mayoritariamente en tejido adiposo. La primera está implicada en control de peso y balance energético, entre otras funciones, y la segunda en control de peso y sensibilidad a la insulina. La leptina aumenta de forma aguda en respuesta a infección por patógeno y es capaz de potenciar la respuesta inflamatoria, mientras la adiponectina ejerce una regulación negativa de funciones inmunes. Para ambas adipoquinas se ha sugerido un papel como mediadoras de la alteración en la producción de citoquinas proinflamatorias en AN. En nuestro estudio, el análisis global de las adipoquinas sin distinguir entre grupos

diagnósticos, mostró valores iniciales de leptina disminuidos frente a controles y valores de adiponectina elevados, que se elevan aún más al mes de tratamiento, coincidiendo con resultados observados anteriormente en otros trabajos publicados. La realimentación tiende posteriormente a normalizar los valores de adipoquinas, aunque sin llegar a los valores controles.

No hay grandes cambios en subpoblaciones linfocitarias a los 6 y 12 meses de tratamiento en comparación con los valores de las pacientes cuando ya han estado un mes en realimentación y tratamiento. También hemos analizado los valores de parámetros inmunológicos en pacientes que en AN12 siguen en remisión y aquellas que están en recaída, juzgándolo tanto por recuperación antropométrica como por puntuación de test psicológicos, uso de medicación y recuperación de los ciclos menstruales. Obtuvimos que diversos biomarcadores como leptina, cortisol, linfocitos CD4+ (%), entre otros, muestran un patrón de evolución distinto en pacientes que tienen buena y pobre respuesta al tratamiento y por tanto podrían constituir biomarcadores de elección para ayudar a discriminar pacientes que necesitan adaptaciones del protocolo de intervención.

Los estudios que hemos llevado a cabo en pacientes con anorexia y bulimia nerviosa han puesto de manifiesto que el periodo que transcurre desde el comienzo de la enfermedad hasta su diagnóstico, así como hasta la puesta en marcha de un tratamiento adecuado son determinantes del nivel de comorbilidad psiquiátrica y la evolución. Con posterior análisis de los datos obtenido en nuestro estudio, trataremos de indagar en las conexiones que relacionan neurotransmisores y hormonas del control del apetito y el balance energético con la situación inmunológica y por otro lado, con la evolución de los indicadores de estado psicológico a lo largo del tratamiento en este grupo de pacientes que comparten el hecho de estar en su primer episodio.

Agradecimientos: Este proyecto, dirigido por la Dra. Montserrat Graell, Jefe de Psiquiatría Infantil del Hospital Niño Jesús de Madrid, se ha llevado a cabo con la ayuda del Ministerio de Sanidad (FIS PI08/1832) y la Fundación Alicia Koplowitz.

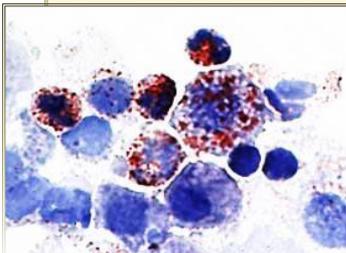
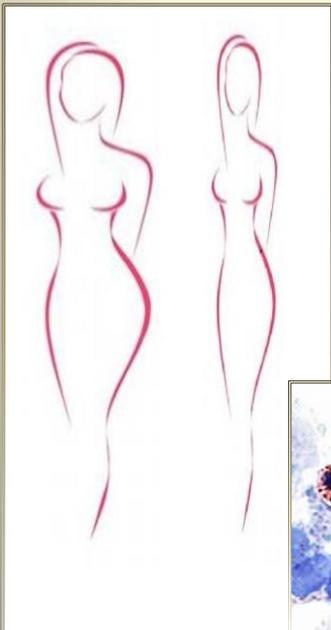


Real Academia
Nacional de Farmacia

Situación Nutricional en los Trastornos de la Conducta Alimentaria.

Dra. Esther Nova Rebato.

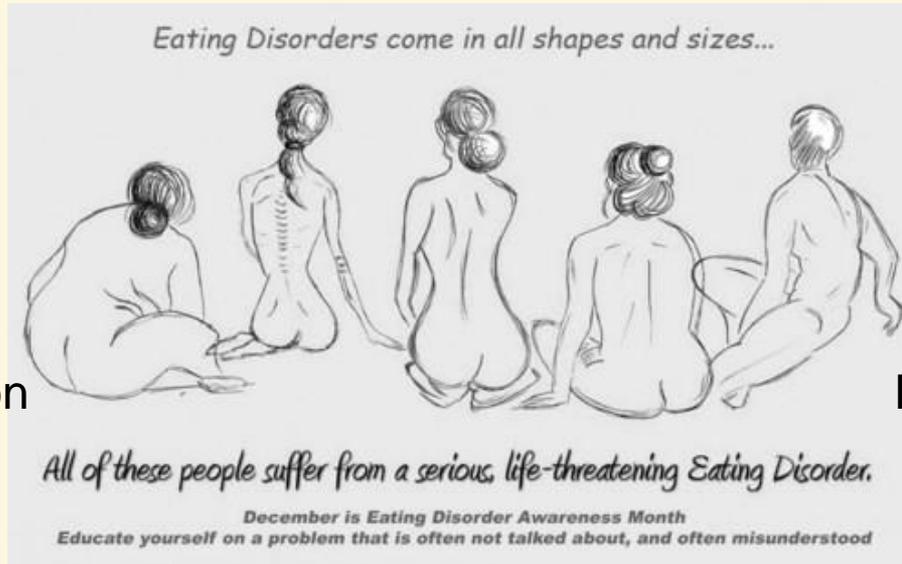
*Instituto de Ciencia y Tecnología de
Alimentos y Nutrición (ICTAN)-CSIC*



Trastornos de la conducta alimentaria

Anorexia nervosa

Delgadez - emaciación



Bulimia nervosa

Fluctuaciones de peso

Trastornos de la conducta alimentaria no especificados

Trastorno por atracón

Ganancia de peso
Sobrepeso/obesidad/fluctuaciones

Anorexia Nervosa. Criterios diagnósticos. DSM V

1. **Restricción de la ingesta energética** en relación a los requerimientos conducente a un bajo peso.
2. Intenso **temor a ganar peso**.
3. Exagerada influencia del peso y la forma corporal en la autoevaluación.



Estrategias patológicas de control del peso

Anorexia nervosa

Ayuno
Ejercicio excesivo



Tipo restrictivo

Vómitos (tras atracón o no)
Laxantes, diuréticos



Tipo bulímico/purgativo

Bulimia nervosa

Comportamientos compensatorios:

Ayuno
Ejercicio excesivo

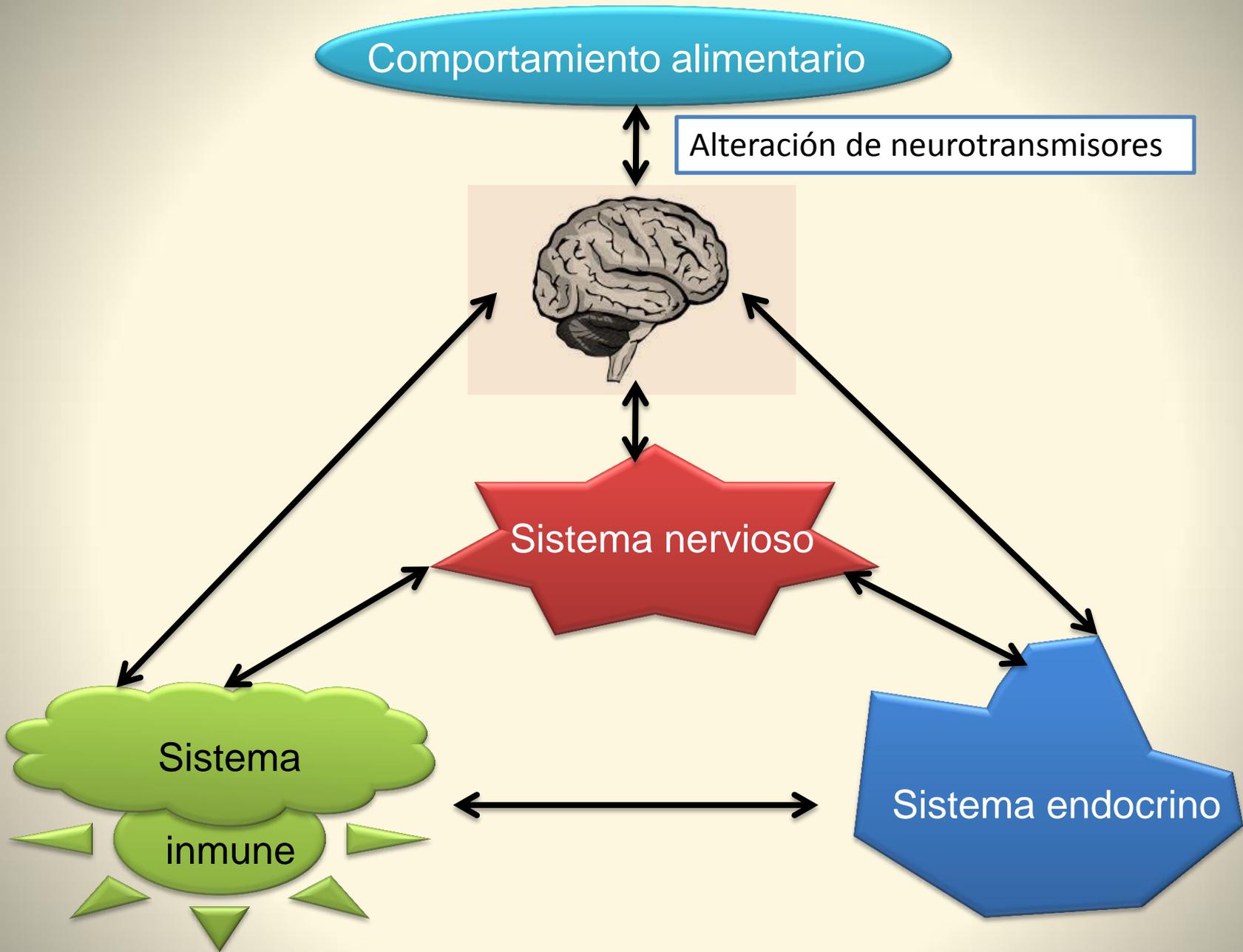


Tipo no purgativo

Vómitos
Laxantes, diuréticos, enemas



Tipo purgativo



Comportamiento alimentario

Alteración de neurotransmisores

Sistema nervioso

Sistema

inmune

Sistema endocrino

Comportamiento alimentario

Alteración de neurotransmisores



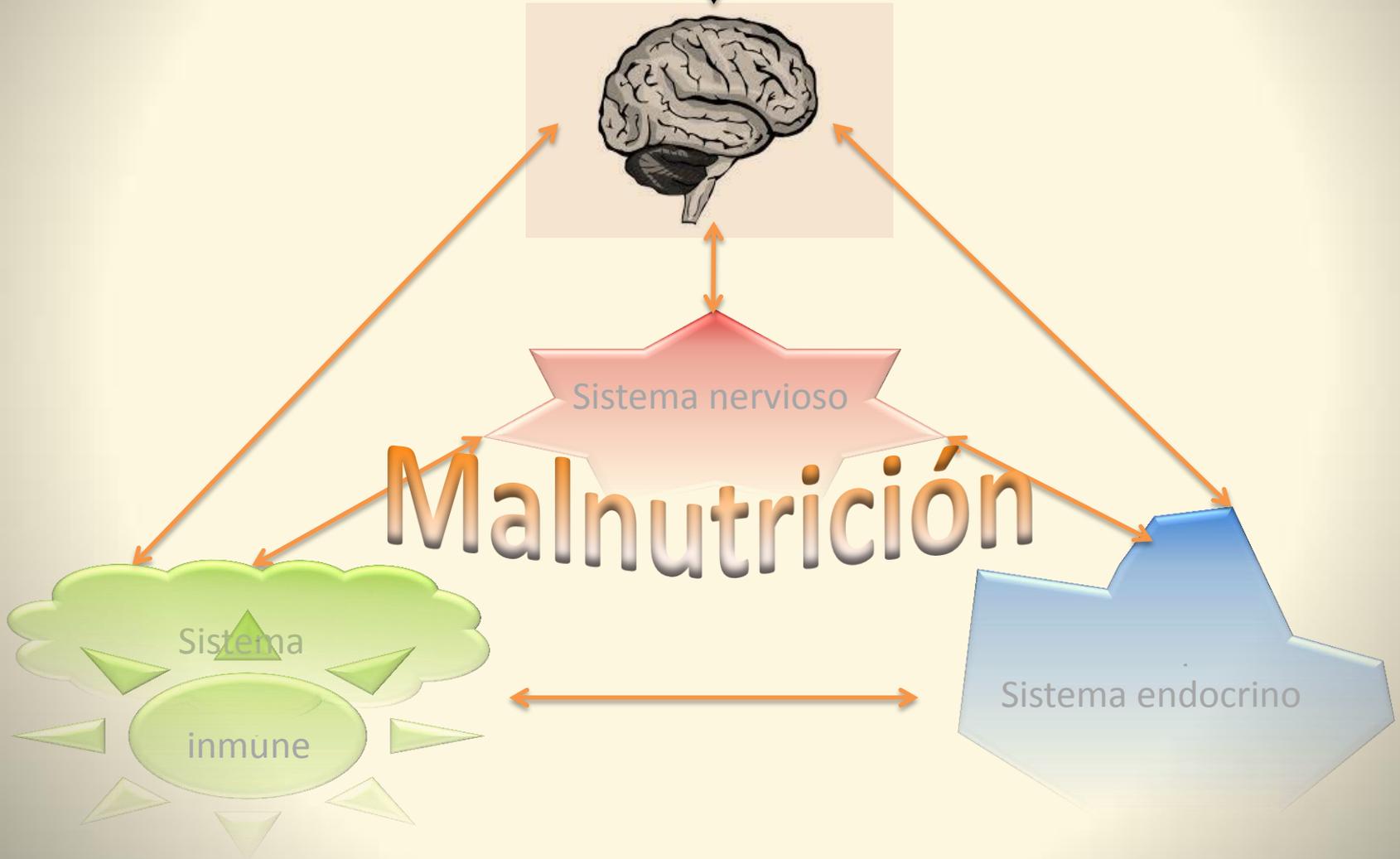
Sistema nervioso

Malnutrición

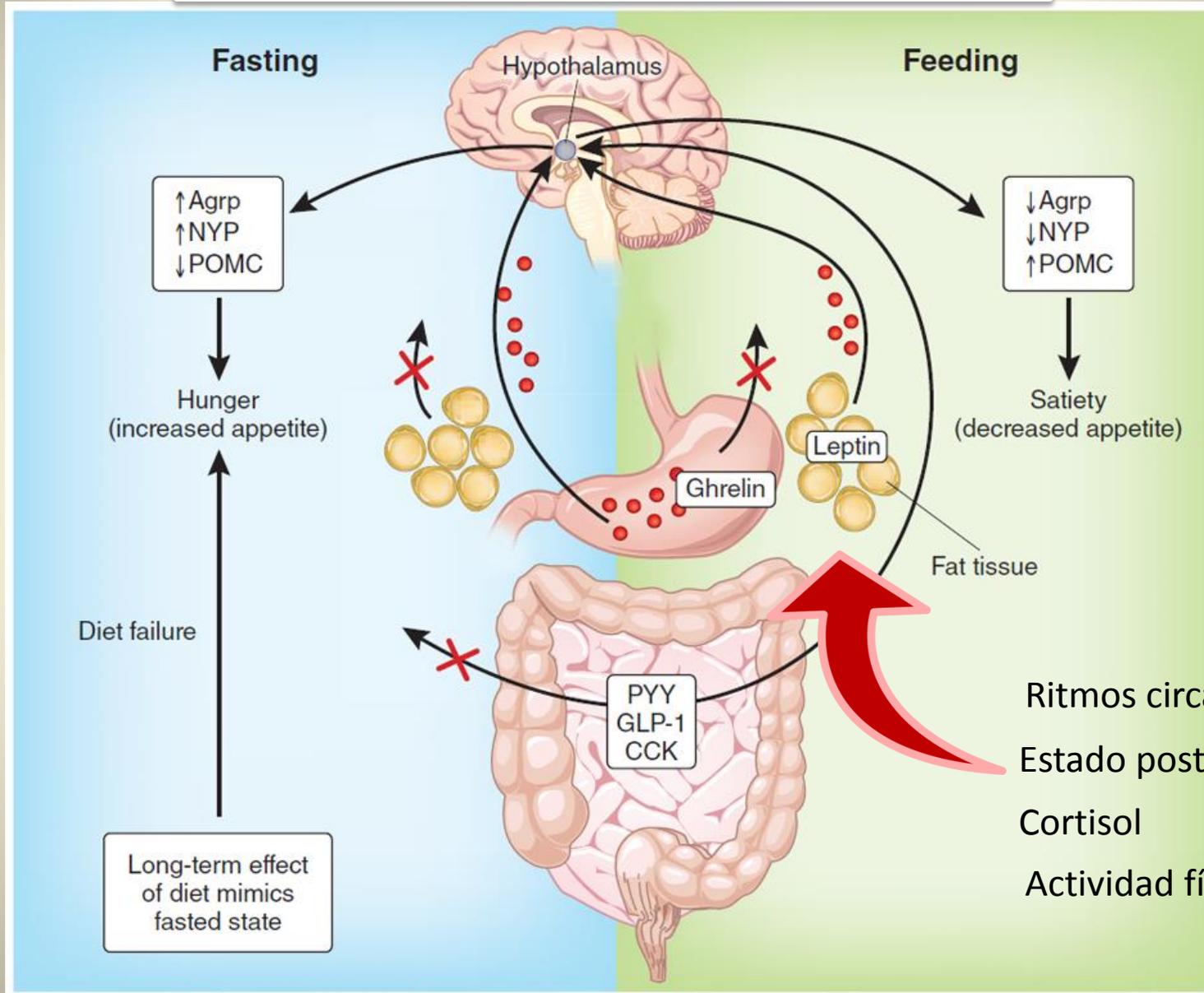
Sistema

inmune

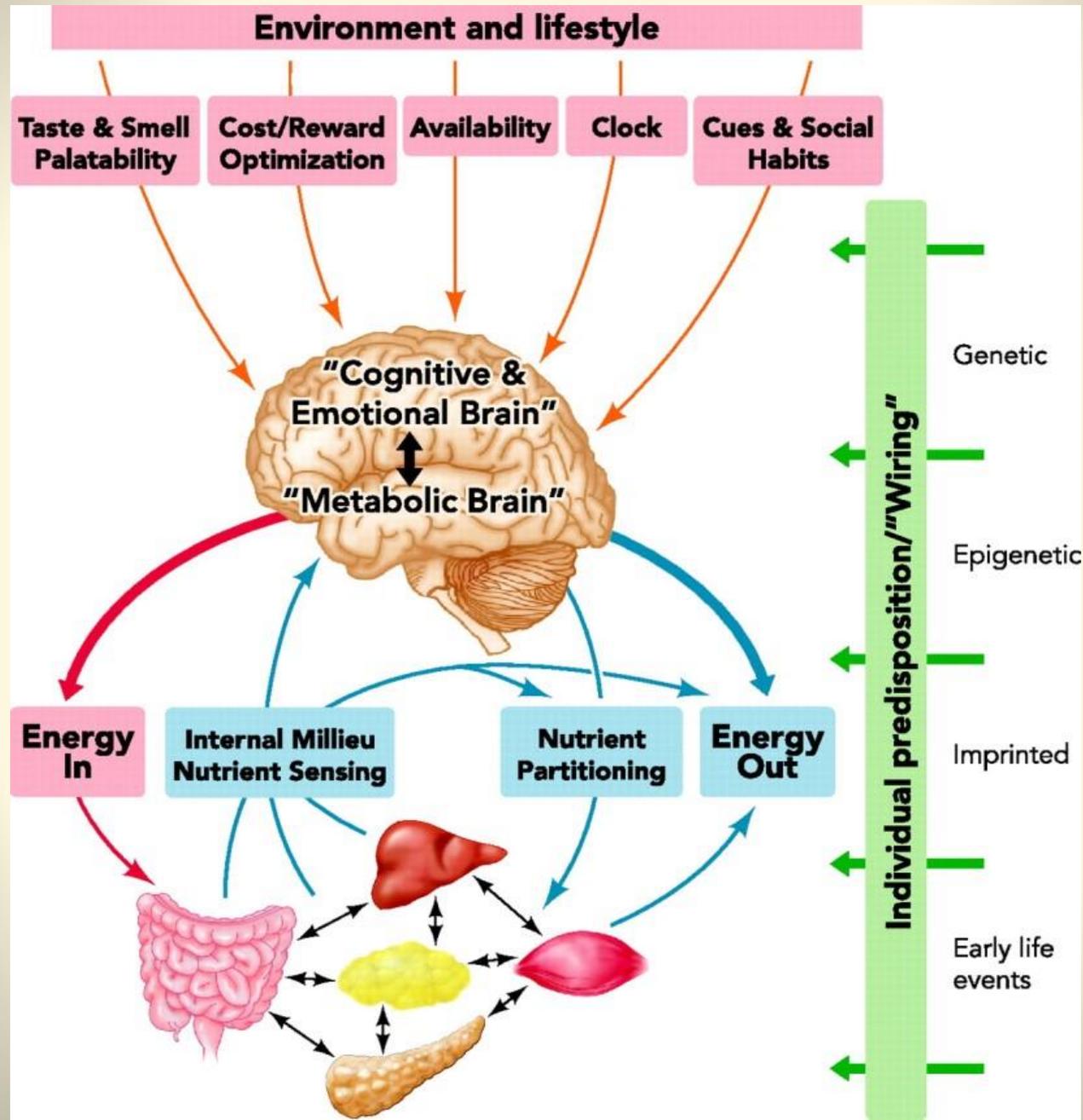
Sistema endocrino



Hormonas de control del apetito



Determinantes del control nervioso del apetito y el gasto energético



(Zheng and Berthoud. Physiology, 2008)

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Emotion regulation difficulties in anorexia nervosa: associations with improvements in eating psychopathology

Marsha Rowsell¹, Danielle E. MacDonald^{2,3} and Jacqueline C. Carter^{1*}

Psychoneuroendocrinology 65 (2016) 102–109



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Psychoneuroendocrinology

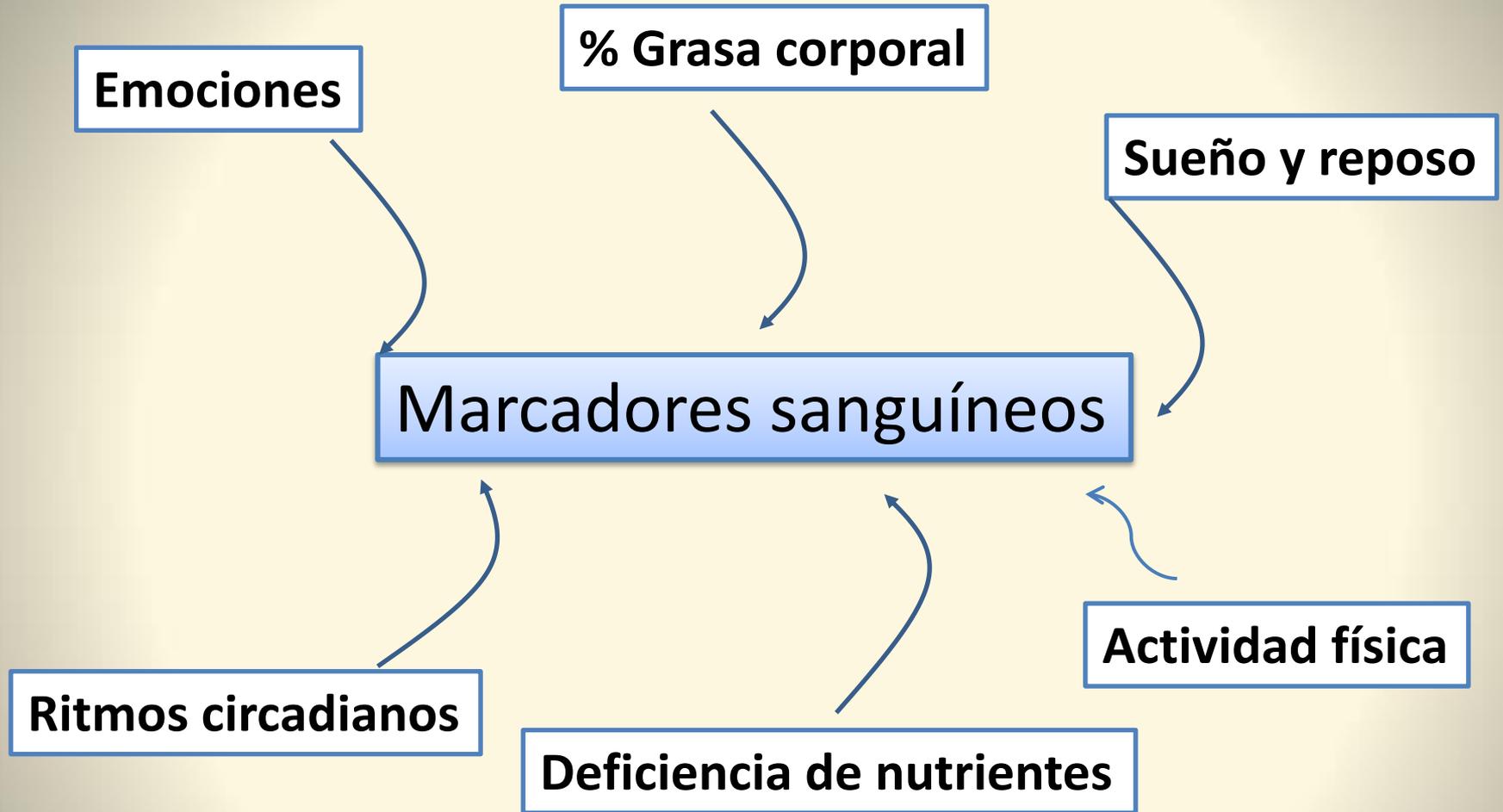
journal homepage: www.elsevier.com/locate/psyneuen



Orexin and sleep quality in anorexia nervosa: Clinical relevance and influence on treatment outcome



Sarah Sauchelli^{a,b}, Susana Jiménez-Murcia^{a,b,c}, Isabel Sánchez^a, Nadine Riesco^a,

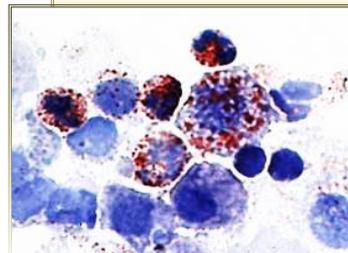


Immune system characteristics in Anorexia nervosa

- **Leukopenia**
- **Relative lymphocytosis**
- **Thrombocytopenia**
- **↓ Delayed hypersensitivity skin test response**
- **↓ Infection risk**
- **↑ pro-inflammatory cytokines in plasma**

**Proyecto ANABEL.
Anorexia Nerviosa en Adolescentes. Biomarcadores
de Evolución Longitudinal**

Estudio longitudinal de variables clínicas, biológicas y familiares involucradas en prognosis de TCA

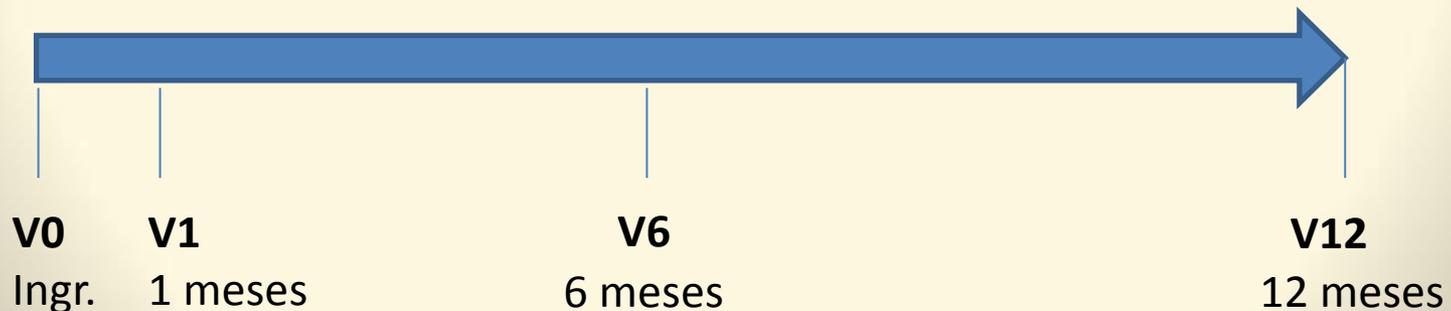


Proyecto ANABEL

- 66 pacientes reclutadas entre 2010 y 2012:
- Mujeres. Edad: 12-17 años
- Primer episodio de TCA
- Primer tratamiento
- Seguimiento de un año de las variables inmunológicas

46 ANR
11 ANP
9 TCANE

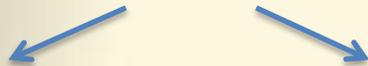
Criterios DSMV restrosp.



Estudio ANABEL

Sistema inmune

Glóbulos blancos



I. inespecífica: I. específica:
Neutrophilos *Linfocitos*
Macrófagos
Células NK

Mediadores Solubles

Citoquinas: IL-1, TNF- α , IL-6
Inmunoglobulinas (Igs)
Factores del complemento (C3, C4)

Tejido adiposo

Adipoquinas

Leptina, adiponectina,

Neuropéptidos de control de apetito/peso

Péptidos Gastrointestinales

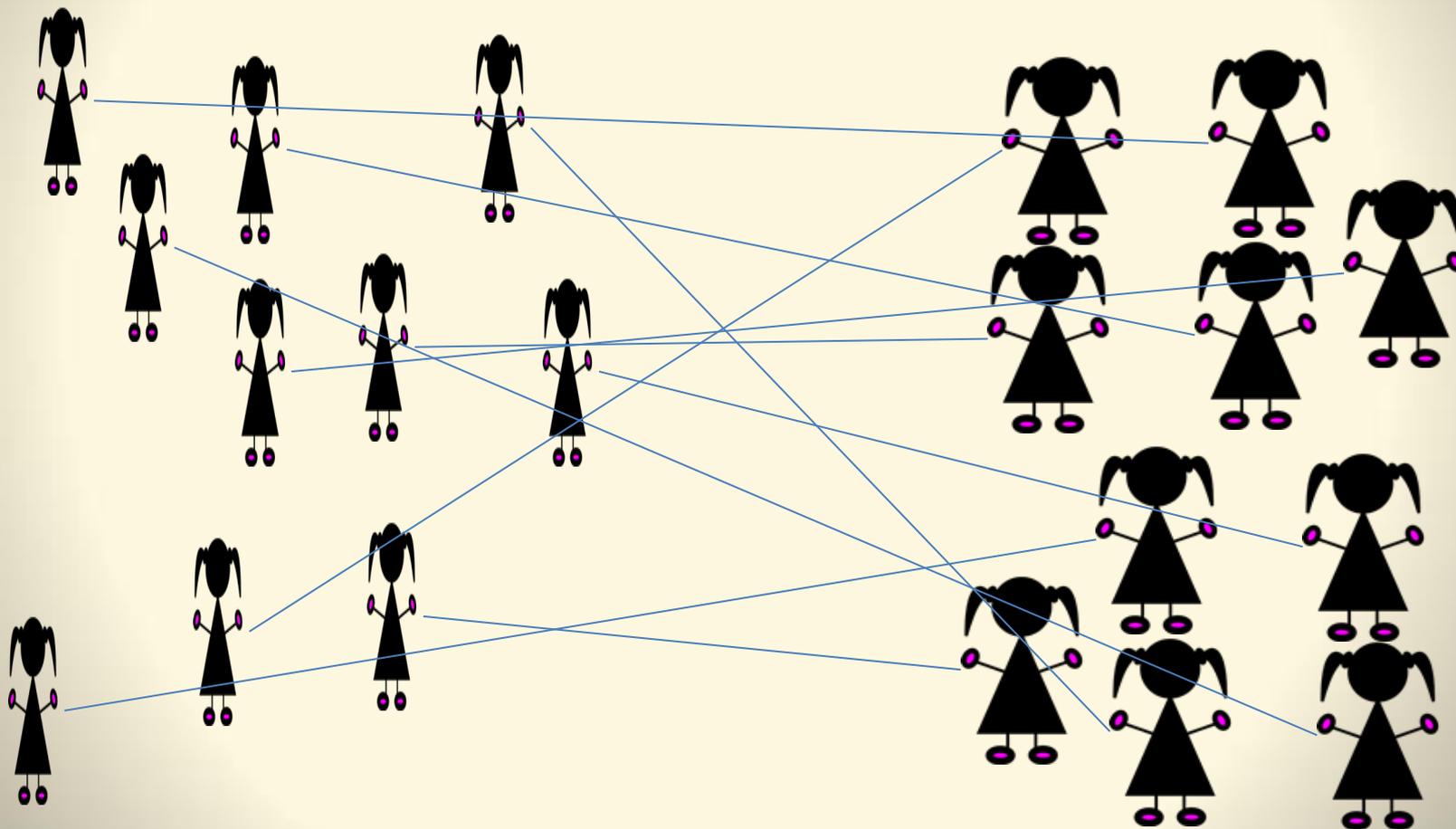
Peptido YY (PYY)
Insulina

Hormonas Ejes HHA, HHG, HHT...

Cortisol, LH, FSH, estradiol, testosterona, DHEA, prolactina, progesterona, TSH, T3, T4, IGF, IGFBP3

Estudio **Caso-Control** de **Trastornos de Conducta Alimentaria**.
Estudio ANABEL. Colaboración Proyecto ANOBAS

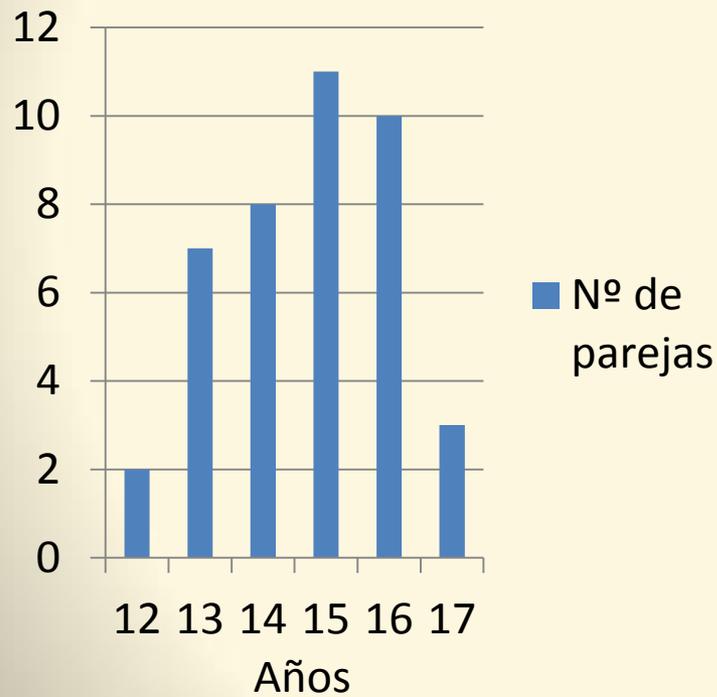
Parejas TCA – SANA, **sexo, edad y Status SE**



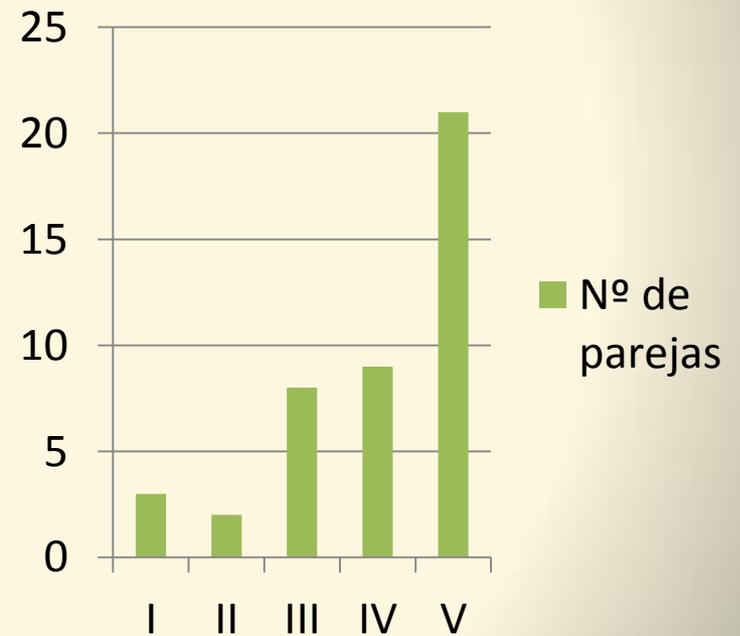
Estudio **Caso-Control** de Trastornos de Conducta Alimentaria

41 Parejas TCA – CONTROL

Edad



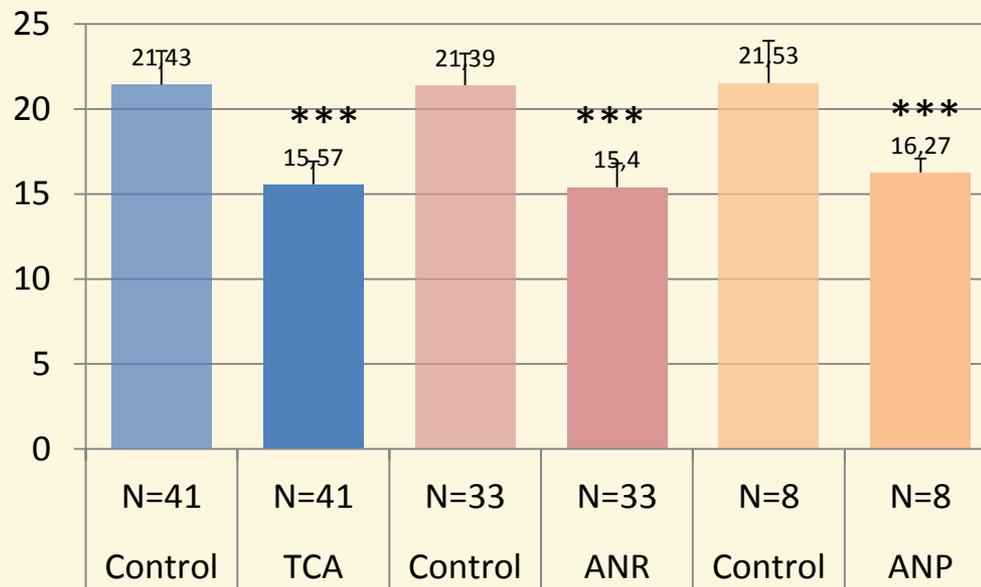
Status SE



Estudio **Caso-Control** de **Trastornos de Conducta Alimentaria**

41 Pares TCA – CONTROL

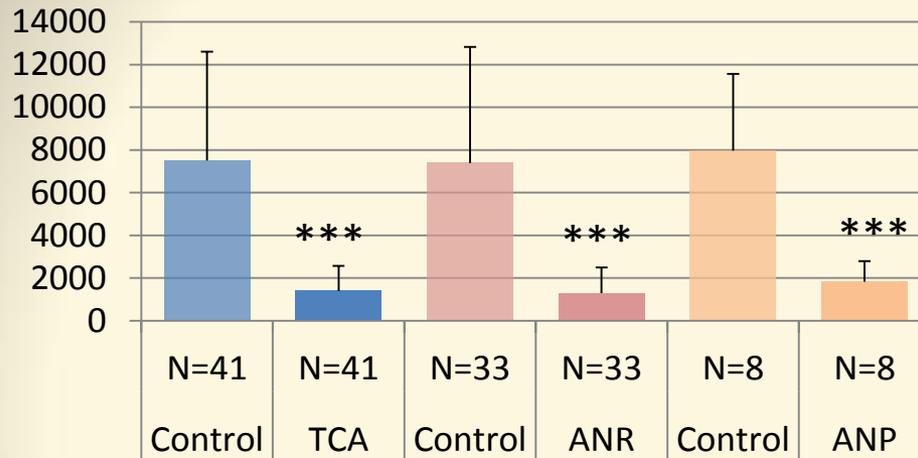
IMC



Diferencias con Control. Test pareados. ***P<0,001.

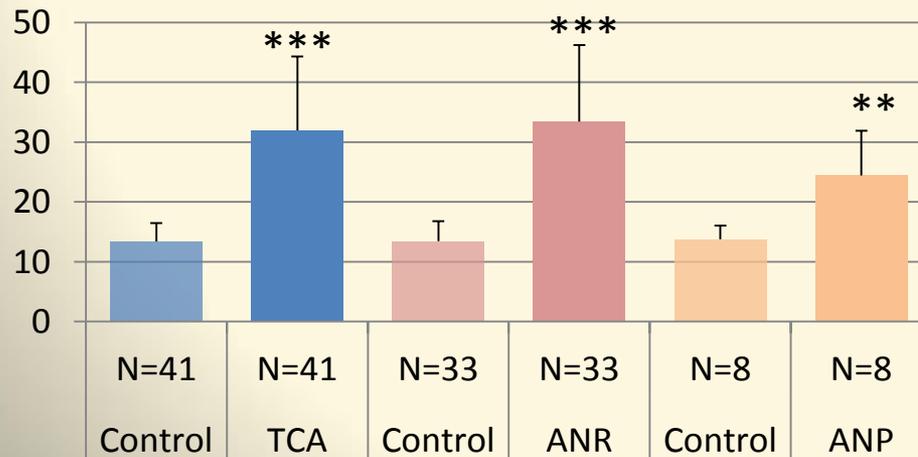
Leptina

Leptin (pg/mL)



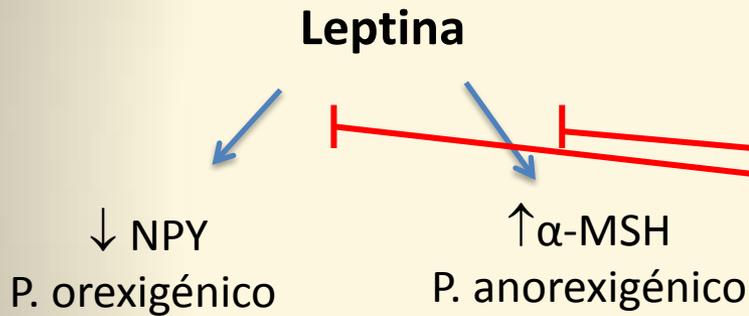
- Control del peso a través del apetito y la regulación del gasto energético
- Asociación positiva con el IMC
- Estimula respuestas inmunes

Leptin receptor (ng/mL)



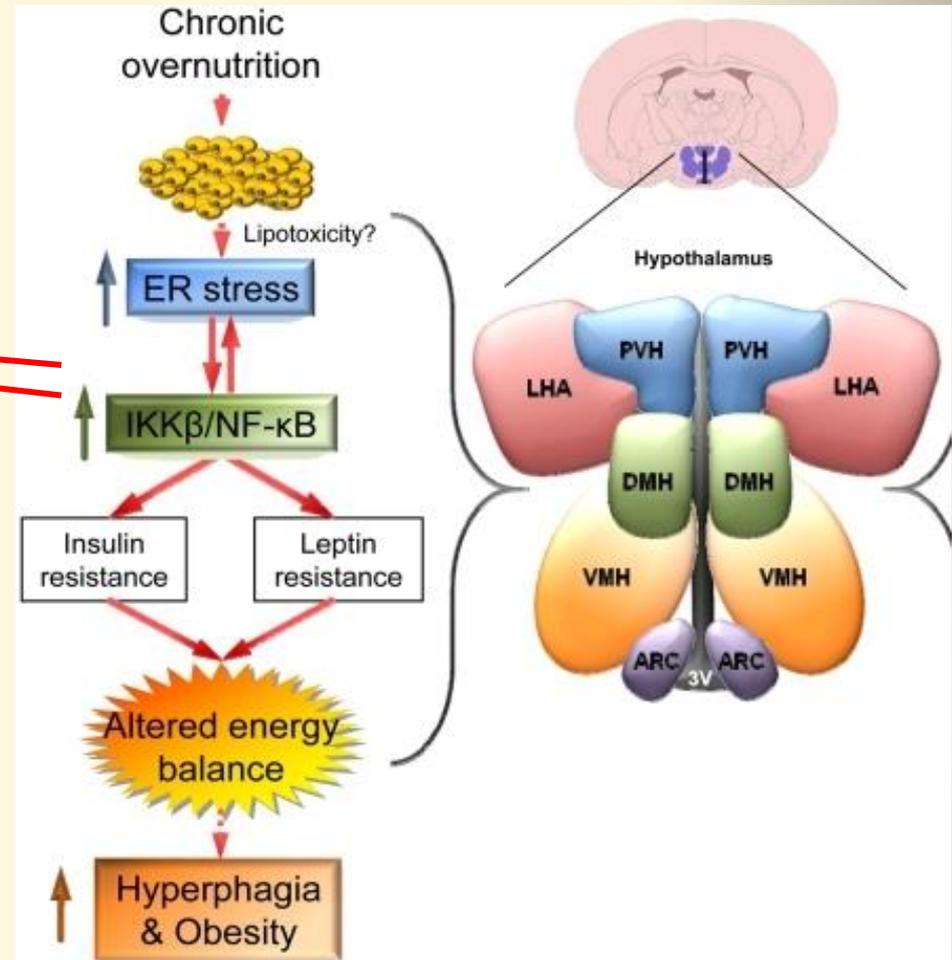
Diferencias con Control.
Test pareados.
***P<0,001; **P<0,01.

Inflamación hipotalámica bloquea la señalización intracelular de la leptina



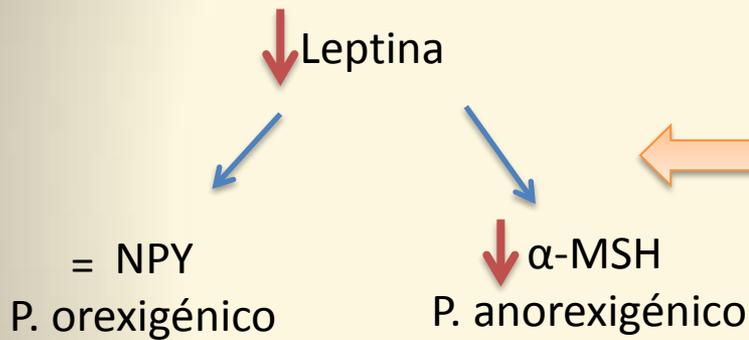
Resistencia a la leptina

Obesidad y anorexia asociada a cáncer

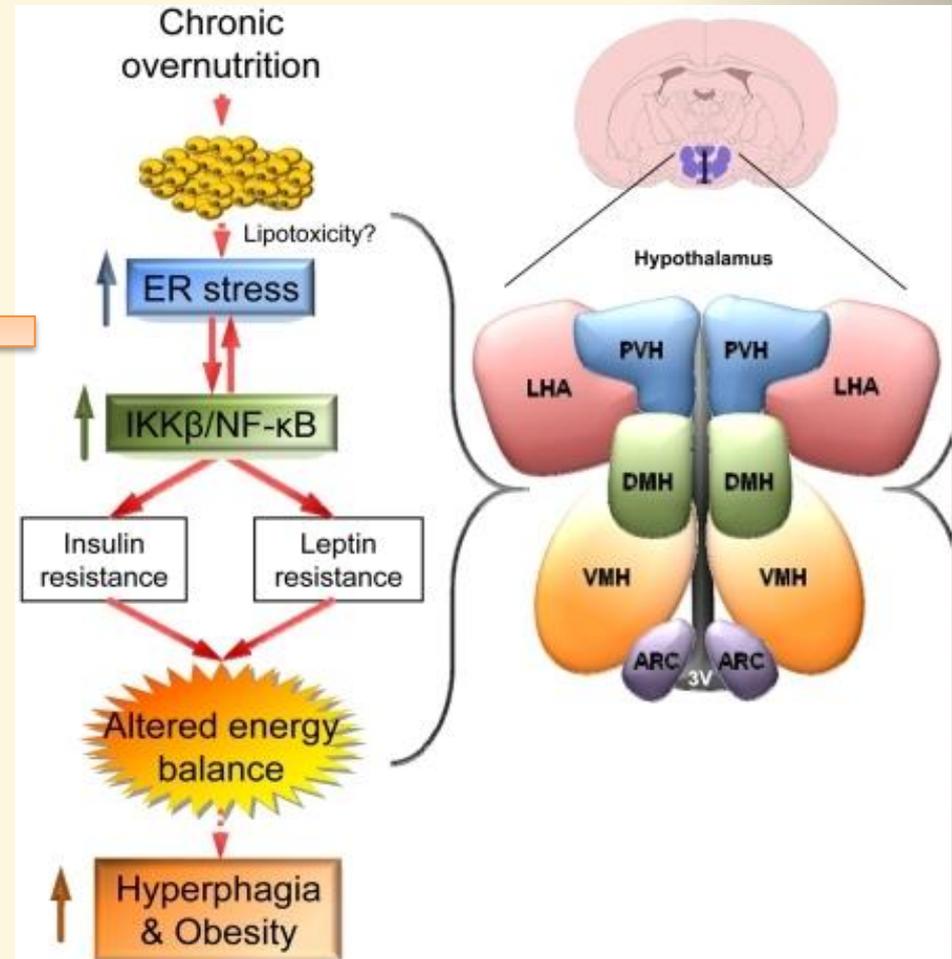


Inflamación hipotalámica

Anorexia nerviosa

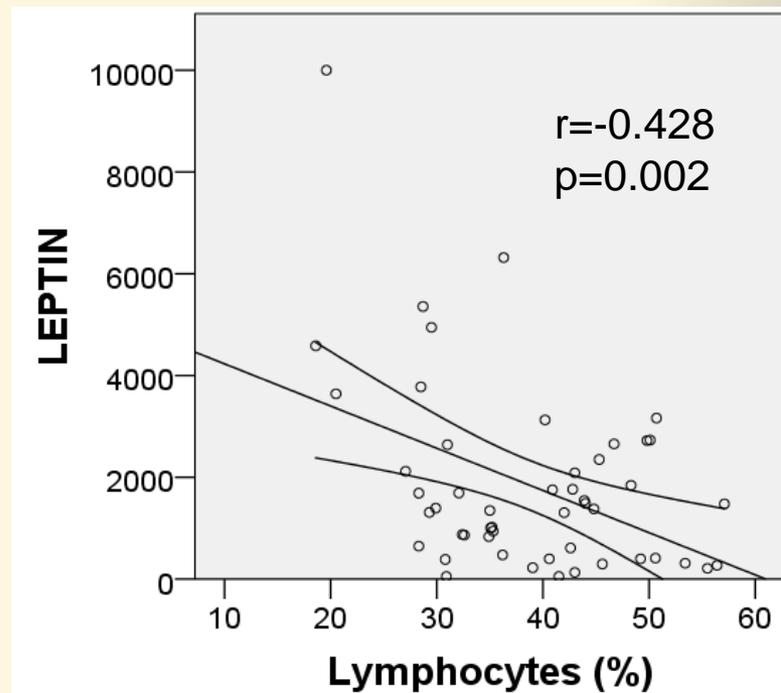
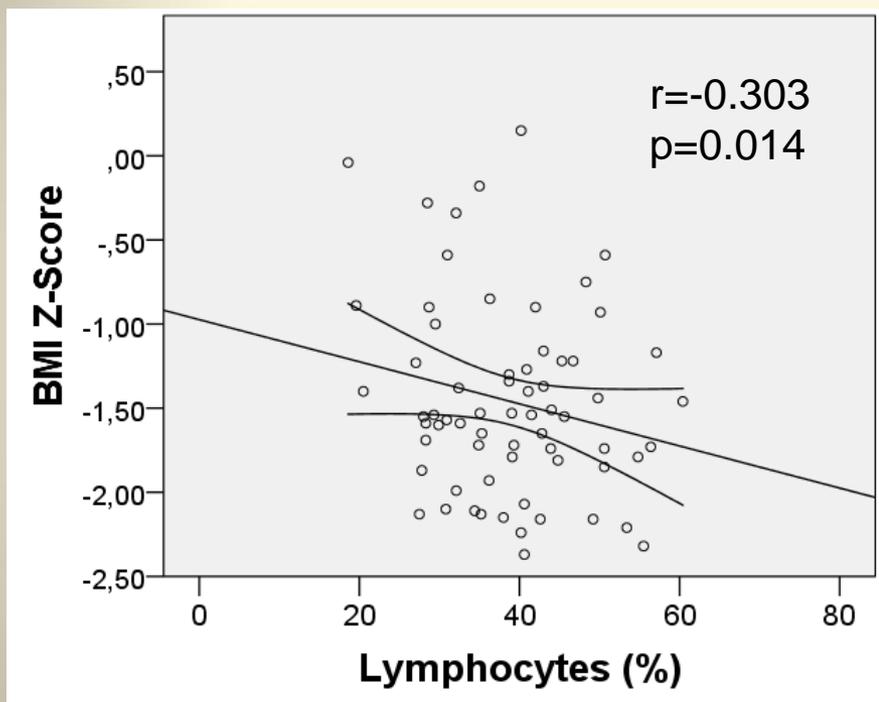


(Galusca et al., PLoSOne 2015)

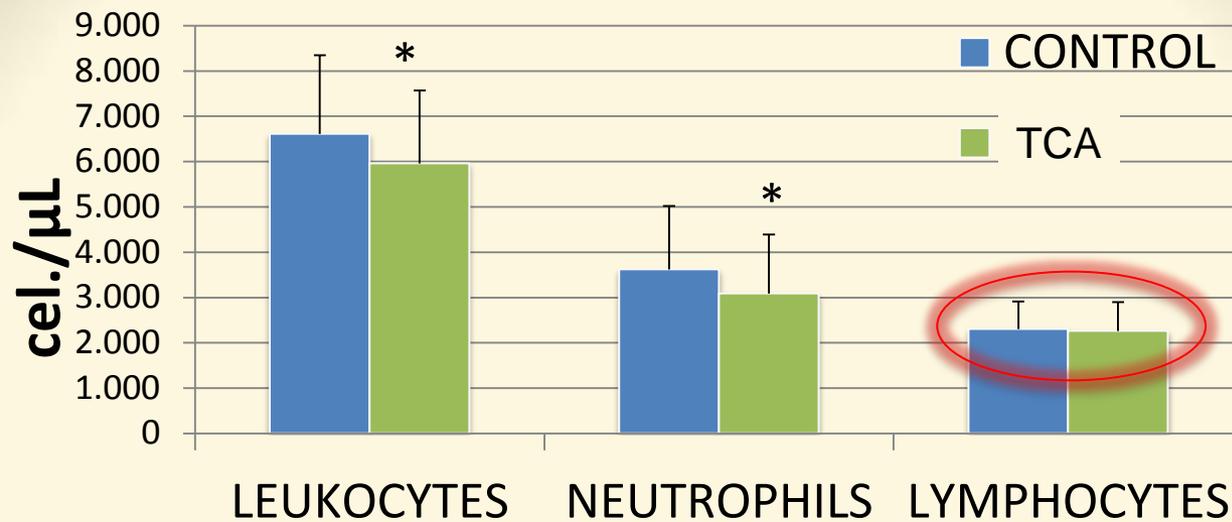


Linfocitosis relativa en pacientes con TCA.

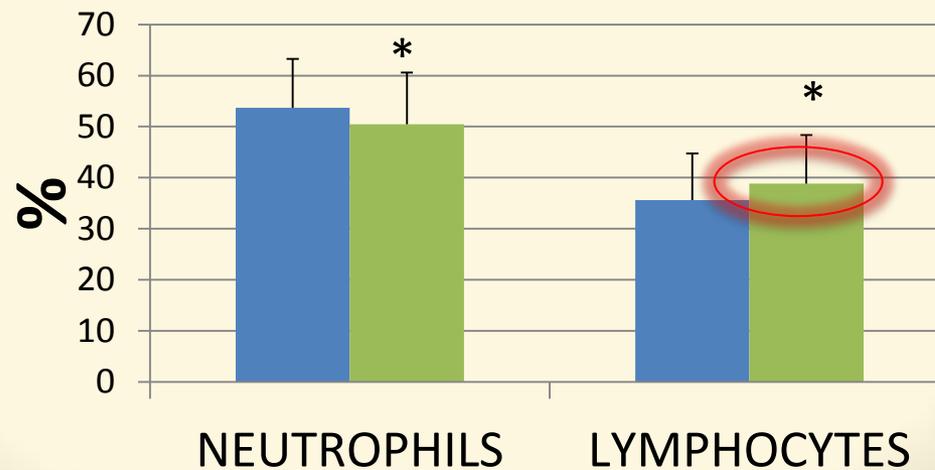
Age-corrected partial correlations



Respuesta adaptativa a la malnutrición

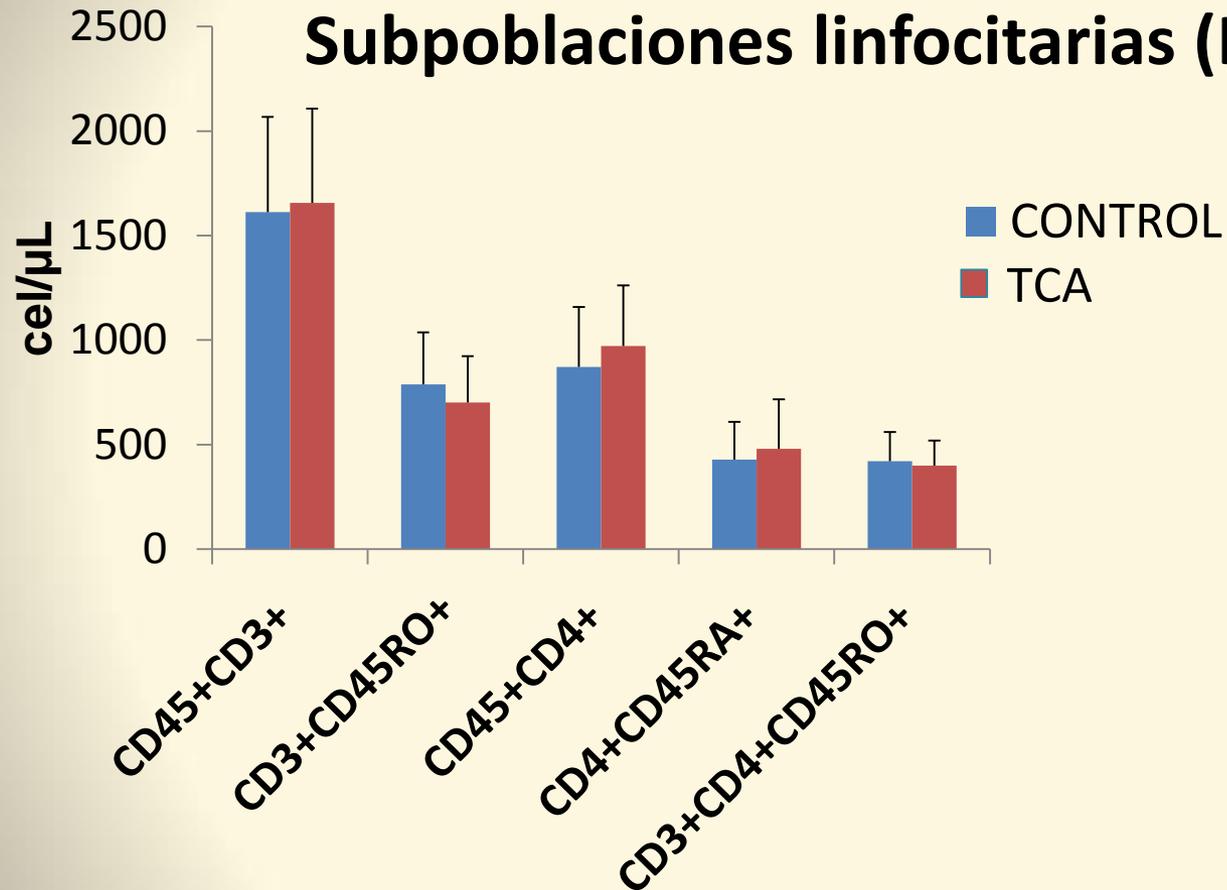


Linfocitosis
relativa



* P < 0.05

Subpoblaciones linfocitarias (I)

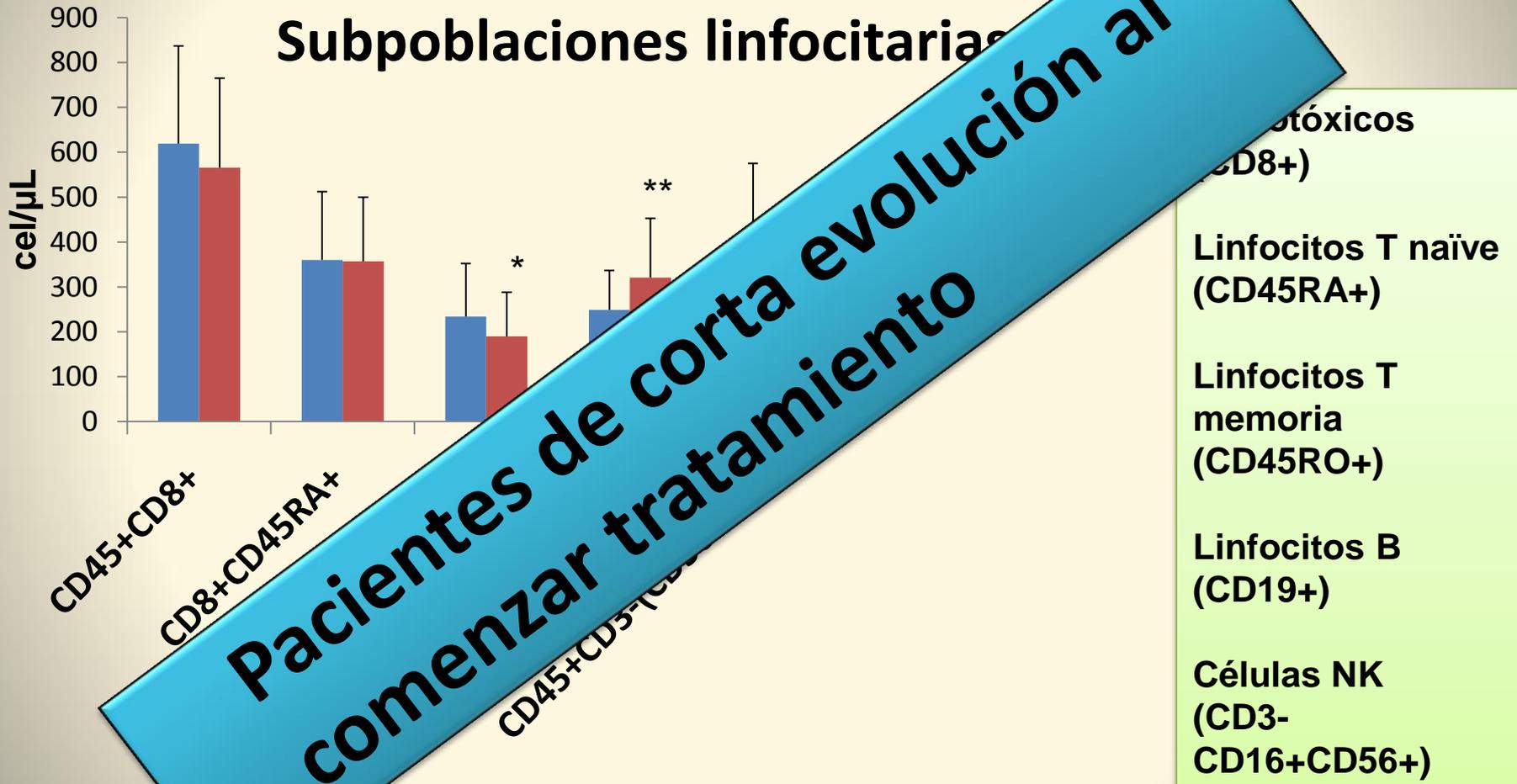


Linfocitos T
(CD3+)

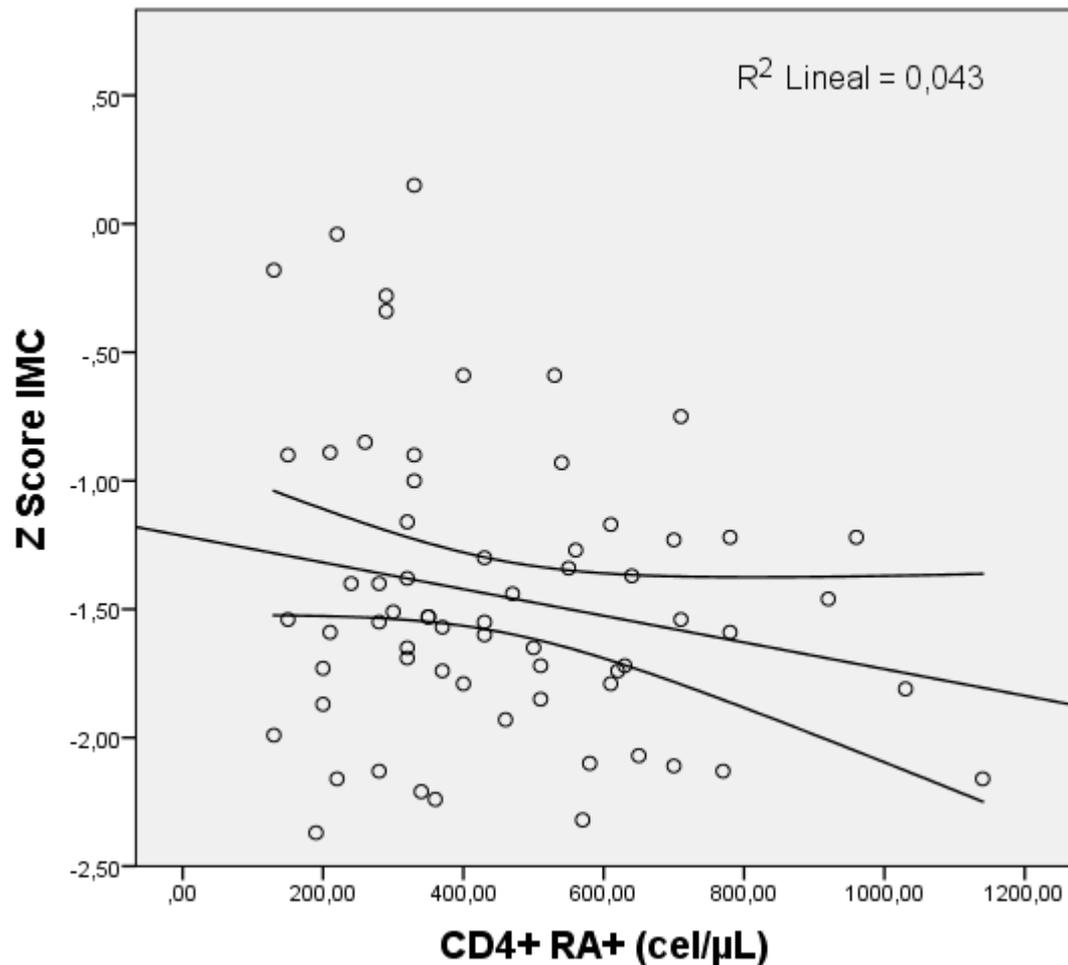
T colaboradores
(CD4+)

Linfocitos T naïve
(CD45RA+)

Linfocitos T
memoria
(CD45RO+)



El aumento de linfocitos CD4+ naïve a medida que disminuye el peso contribuye a la linfocitosis relativa.



Correlación parcial
ajustada por edad.

$$r = -0,287$$

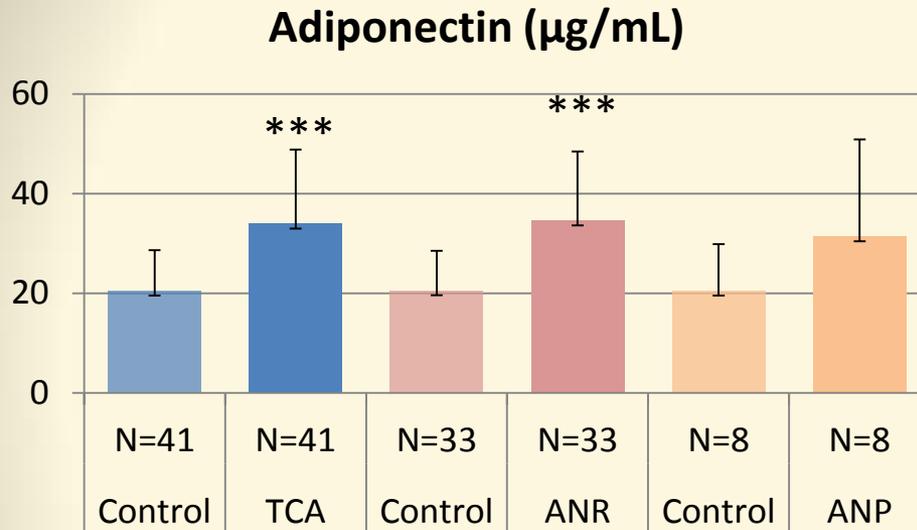
$$P = 0,021$$

Inmunidad
específica



(Elegido et al., 2017. Nutr. Res)

Adiponectina



- \uparrow sensibilidad a la insulina
- Control del peso corporal
- Inhibe la hematopoyesis
- **Inhibe funciones inmunes**

Diferencias con Control.

Test pareados.

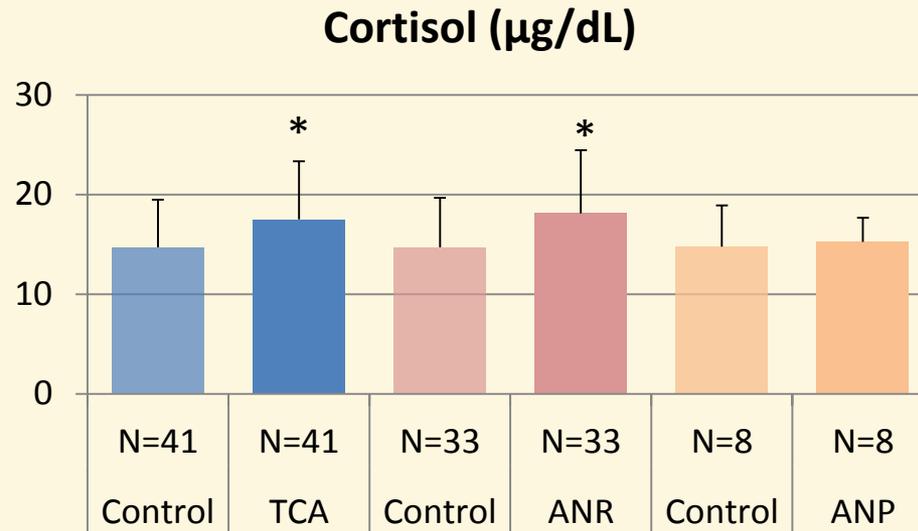
*** $P < 0,001$;

\uparrow en AN (*Brichard et al., 2003; Pannacciulli et al., 2003; Omodei et al., 2015; Alberti et al., 2007; Terra et al., 2013*)

NS en AN (*Iwahashi et al., 2003; Nogueira et al., 2013*)

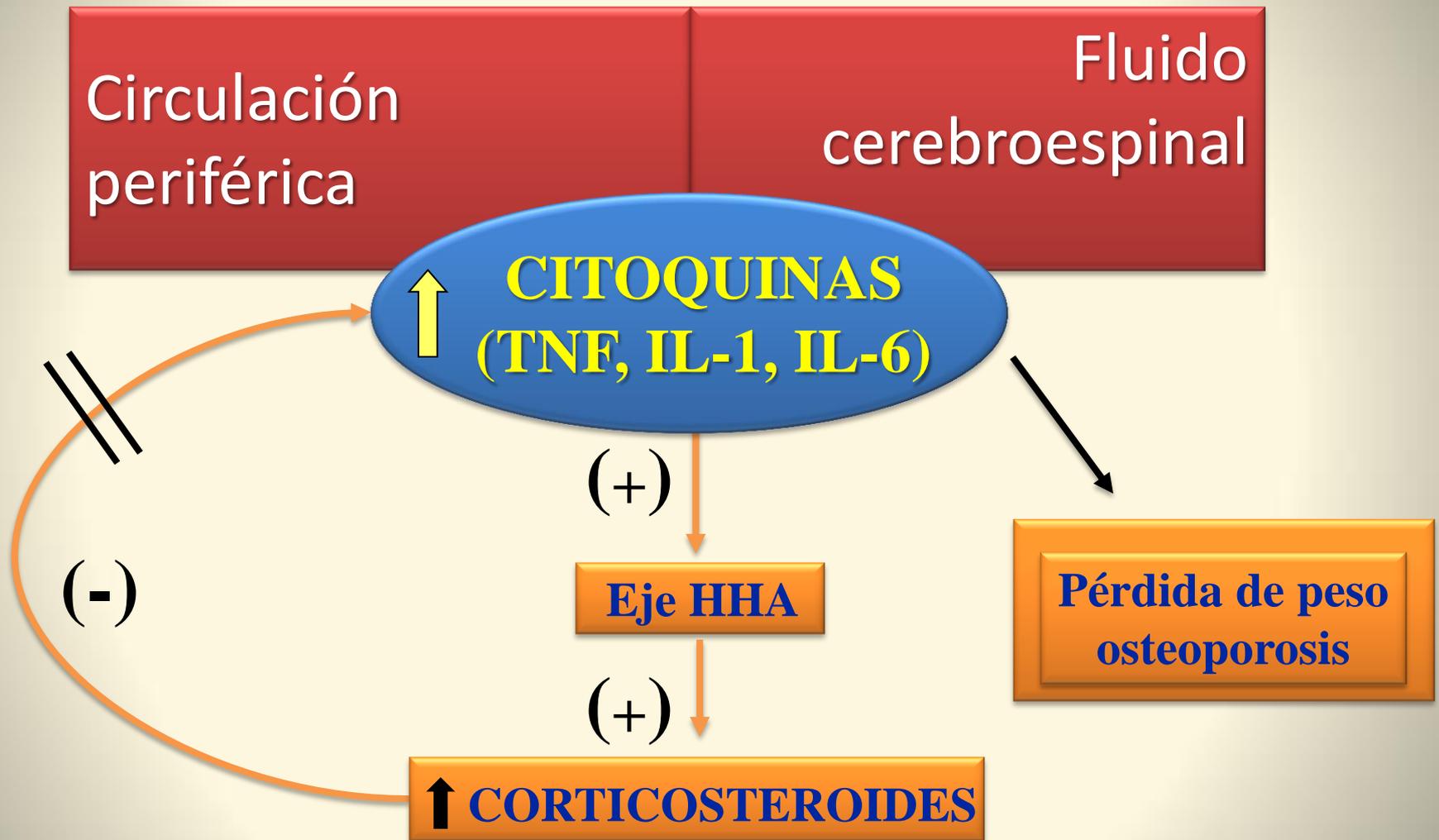
\downarrow en AN (*Tagami et al., 2004*)

Cortisol



Diferencias con Control. Test pareados. * $P < 0,05$.

- Mecanismo adaptativo para el mantenimiento de niveles normales de glucosa (*Misra et al. 2004*)
- \uparrow Basal de cortisol predice un \uparrow de masa grasa y recuperación de menstruación (*Misra et al., 2006*)
- \uparrow cortisol predictor de psicopatología (*Lawson et al., 2011*)



Sistema inmune

Mediadores solubles

Citoquinas: IL-1, TNF- α , IL-6

↑ Plasma

↑ Producción espontánea por CMN

↓ Producción por CMN estimuladas con PHA

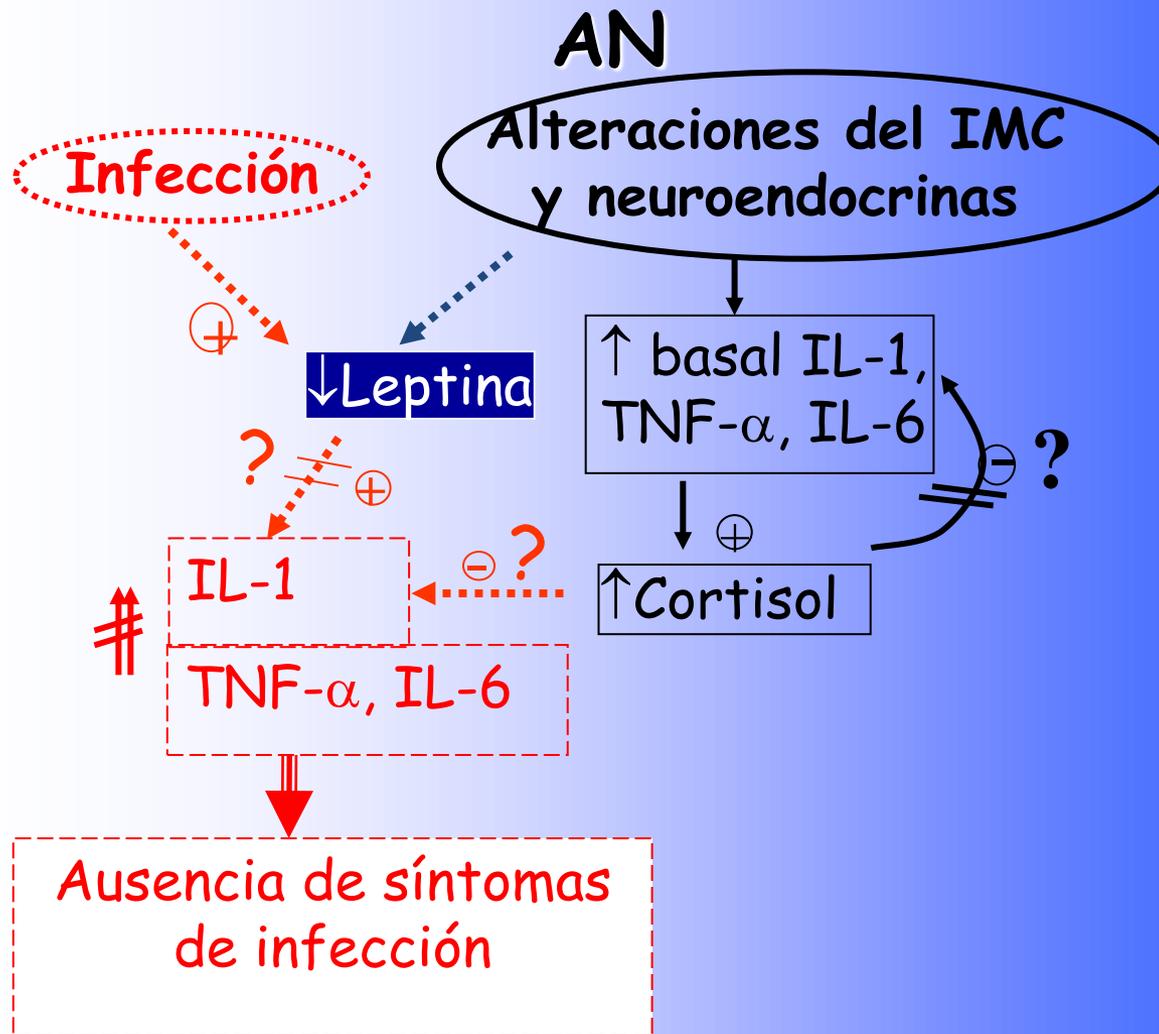
Citoquinas: Anorexia nerviosa

↑ niveles en plasma de IL-6, TNF- α , IL-1 β

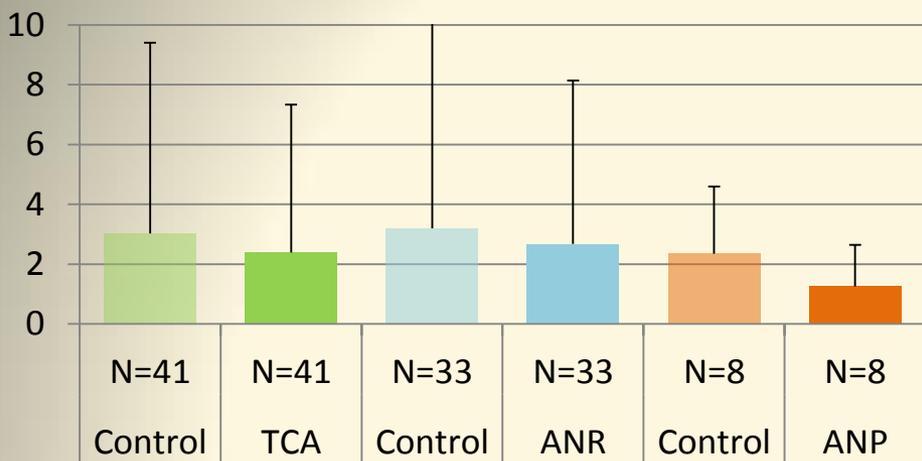
Pobre respuesta de citoquinas frente a infección



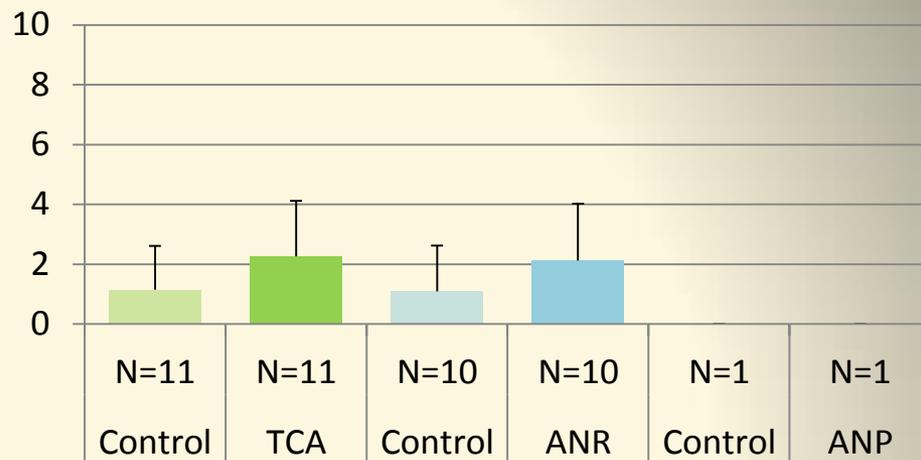
Ausencia de síntomas de infección (fiebre)



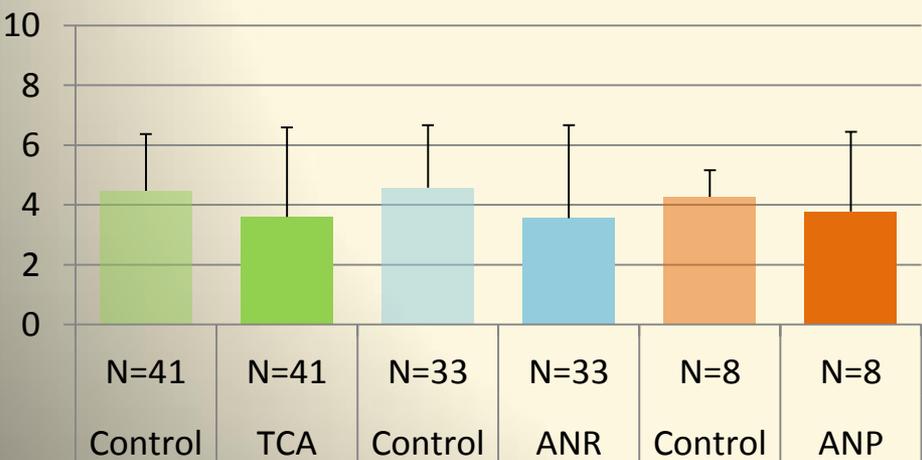
IL-6 (pg/mL)



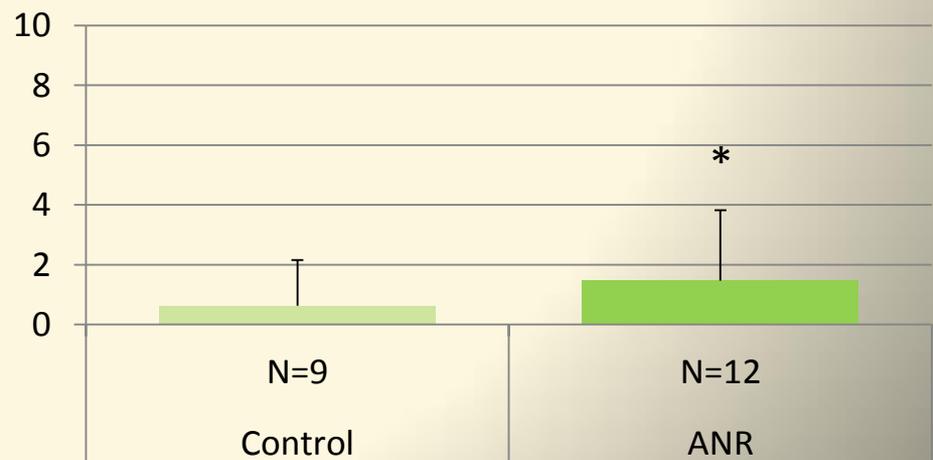
IL-2 (pg/mL)



TNF- α (pg/mL)



IL-1 β (pg/mL)

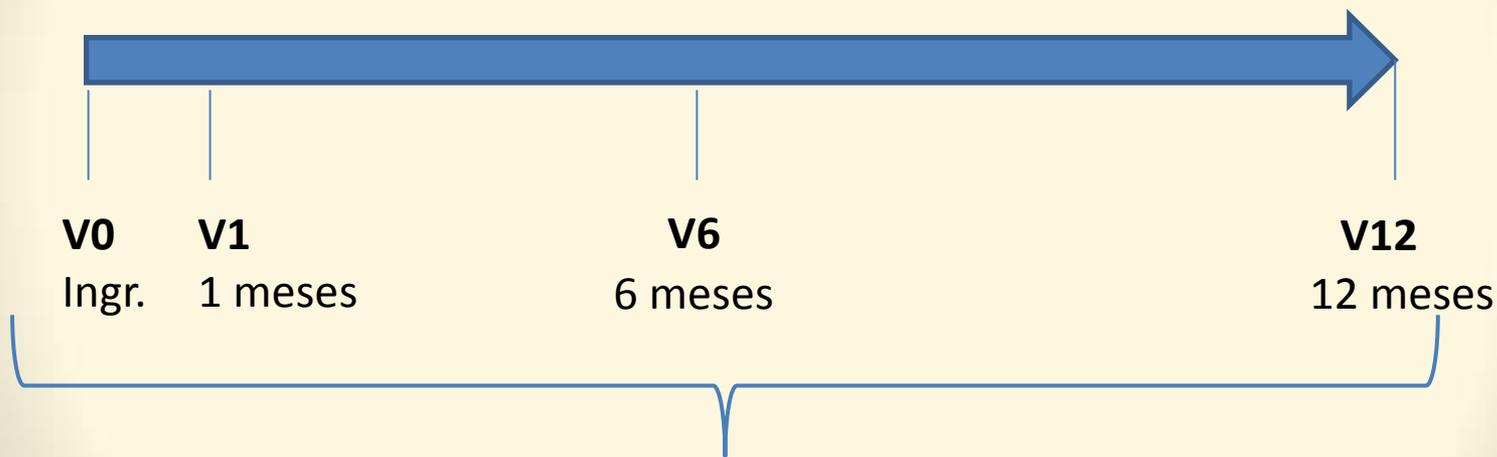


Proyecto ANABEL. Evolución durante un año de pacientes TCA

66 pacientes reclutadas entre 2010 y 2012:

46 ANR
11 ANP
9 TCANE

Criterios DSMV restrosp.



25 pacientes con V0 a V12 completas

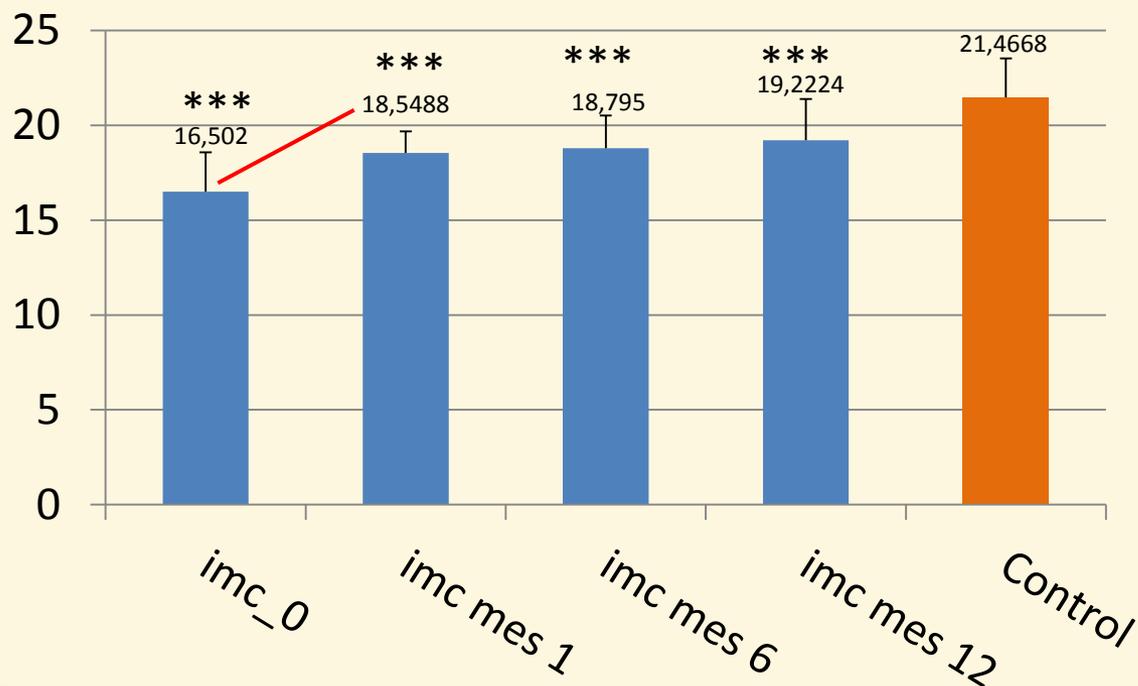
18 ANR
2 ANP
5 TCANE

vs.

43 controles

Proyecto ANABEL. Evolución durante un año de pacientes TCA

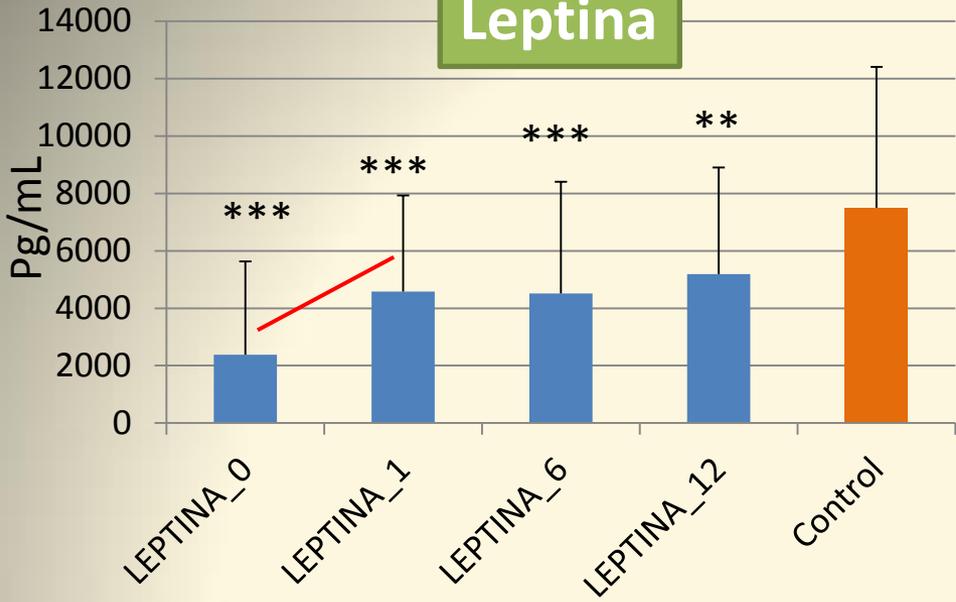
IMC



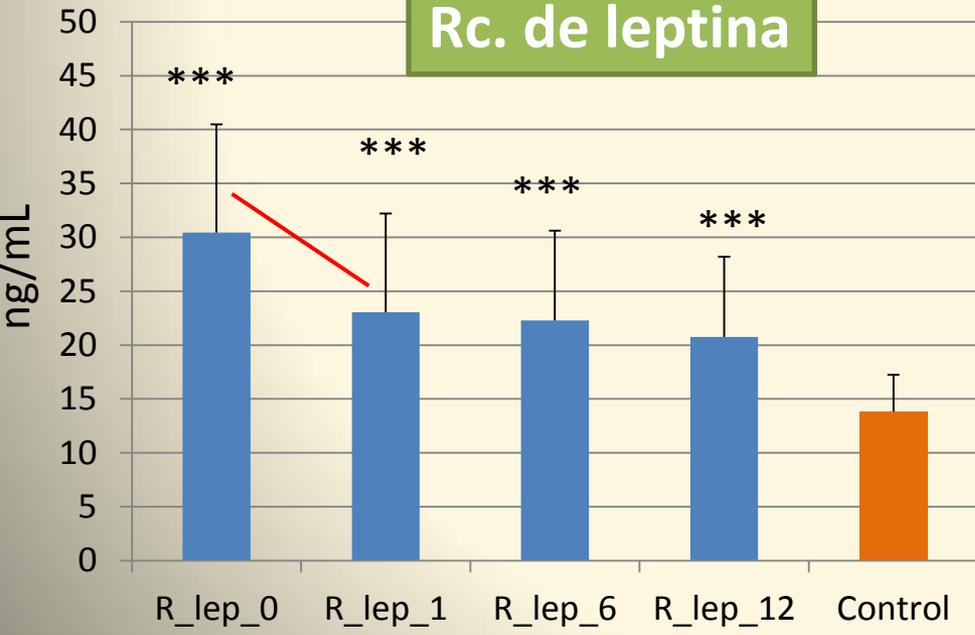
Diferencias vs. Control.

T de Student, *** $p < 0,001$; ** $P < 0,01$

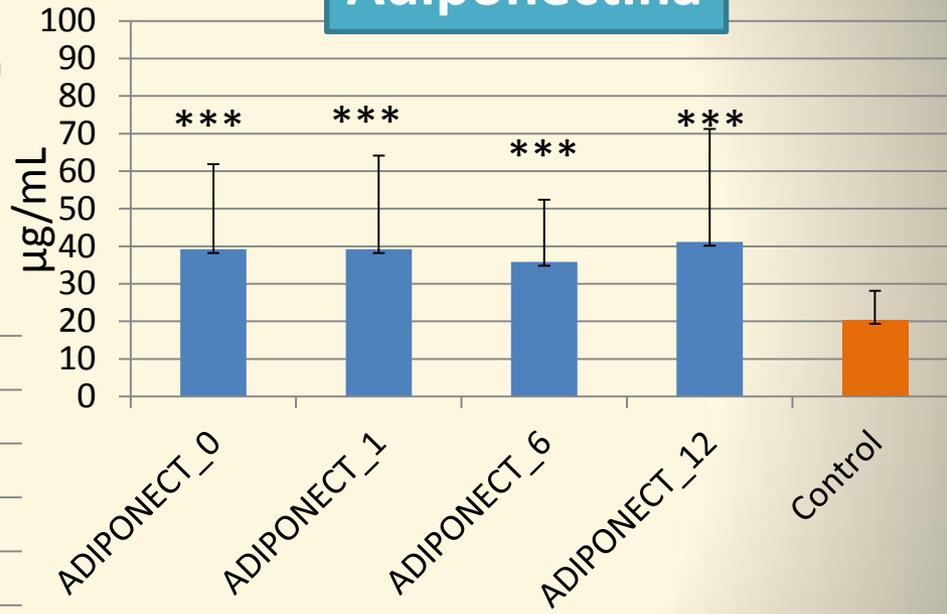
Leptina



Rc. de leptina



Adiponectina



Diferencias vs. Control.
T de Student, *** p<0,001; ** P<0,01

Modelo propuesto para los cambios en ApN (Modan-Moses et al., 2007)

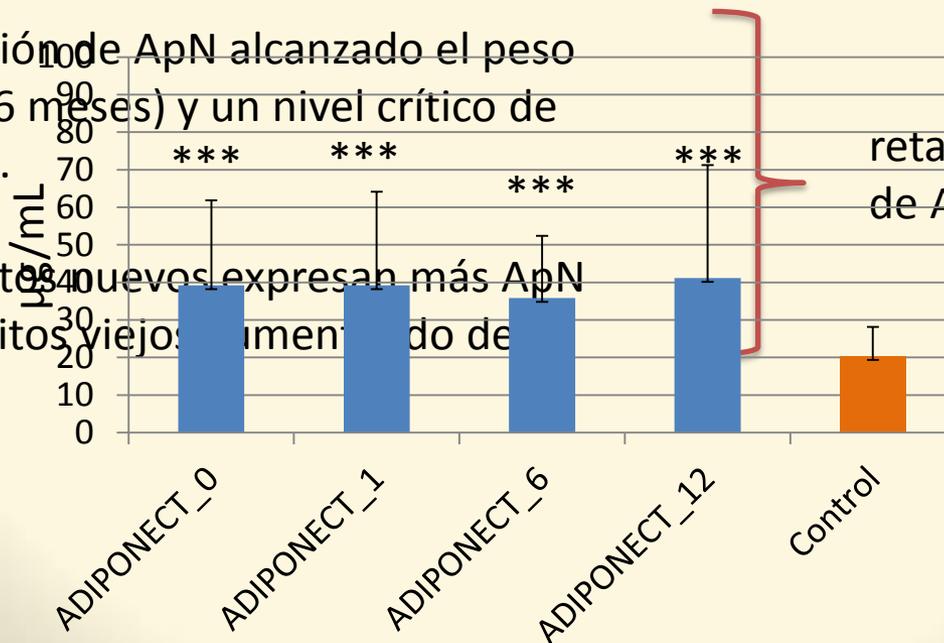
fase de más bajo peso

- ↑ ApN ↔ ↑ sensibilidad a la insulina

Realimentación

- Normalización de ApN alcanzado el peso diana (~ 5-6 meses) y un nivel crítico de masa grasa.

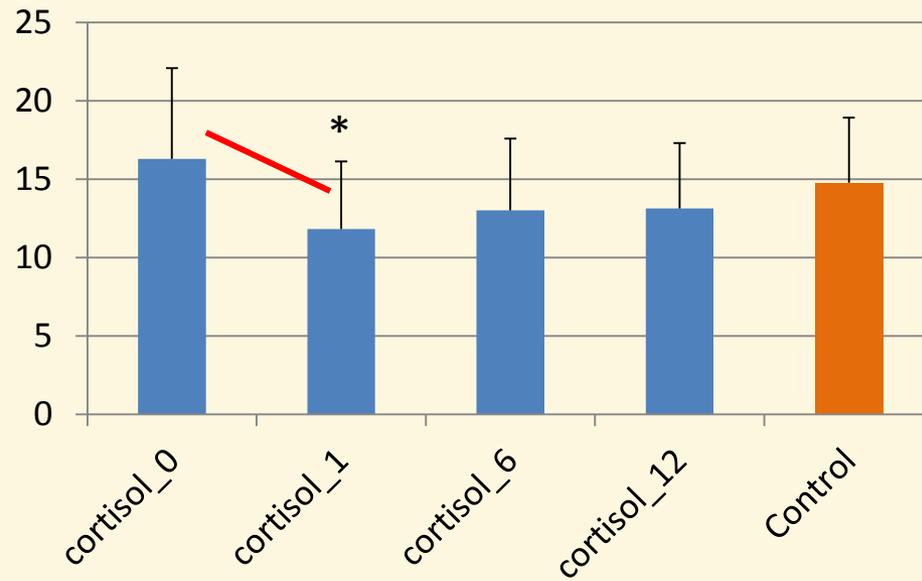
- Los adipocitos nuevos expresan más ApN que adipocitos viejos incrementado de tamaño.



retardo en la disminución de ApN

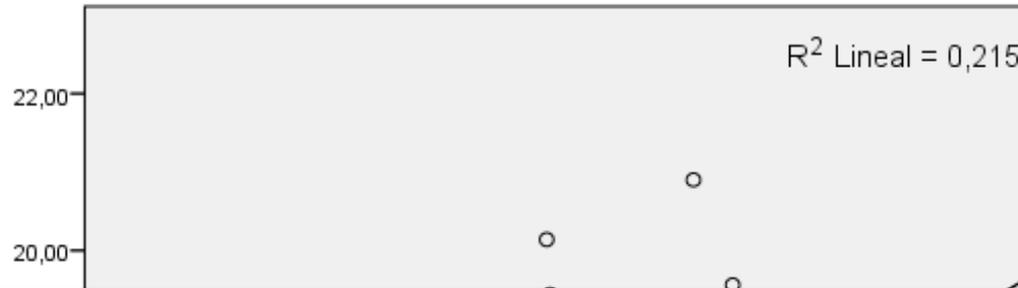
Proyecto ANABEL. Evolución durante un año de pacientes TCA

Cortisol

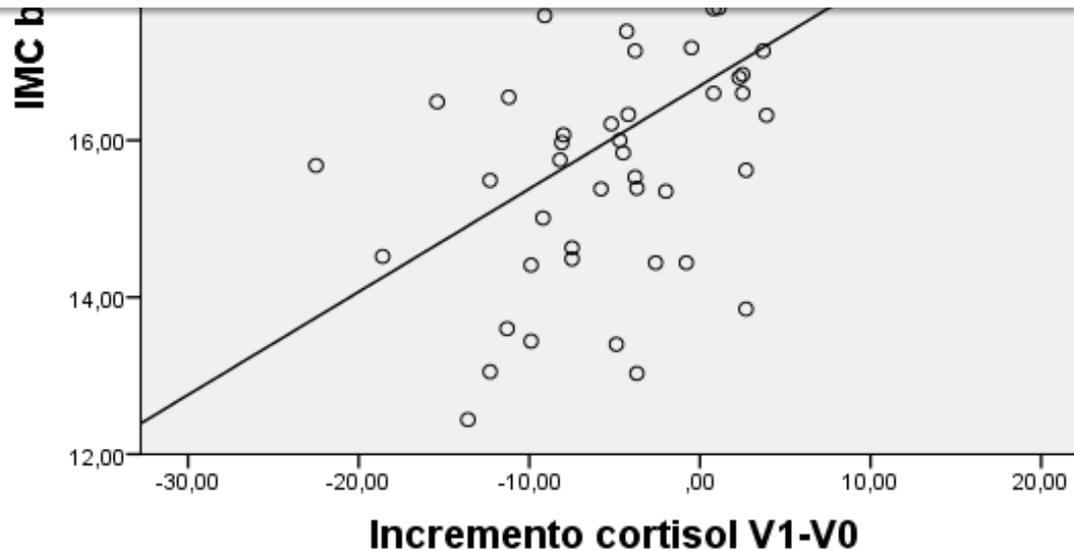


* Diferencias vs. Control. T de Student, $p < 0,05$

↓ cortisol en el primer mes ↔ IMC basal

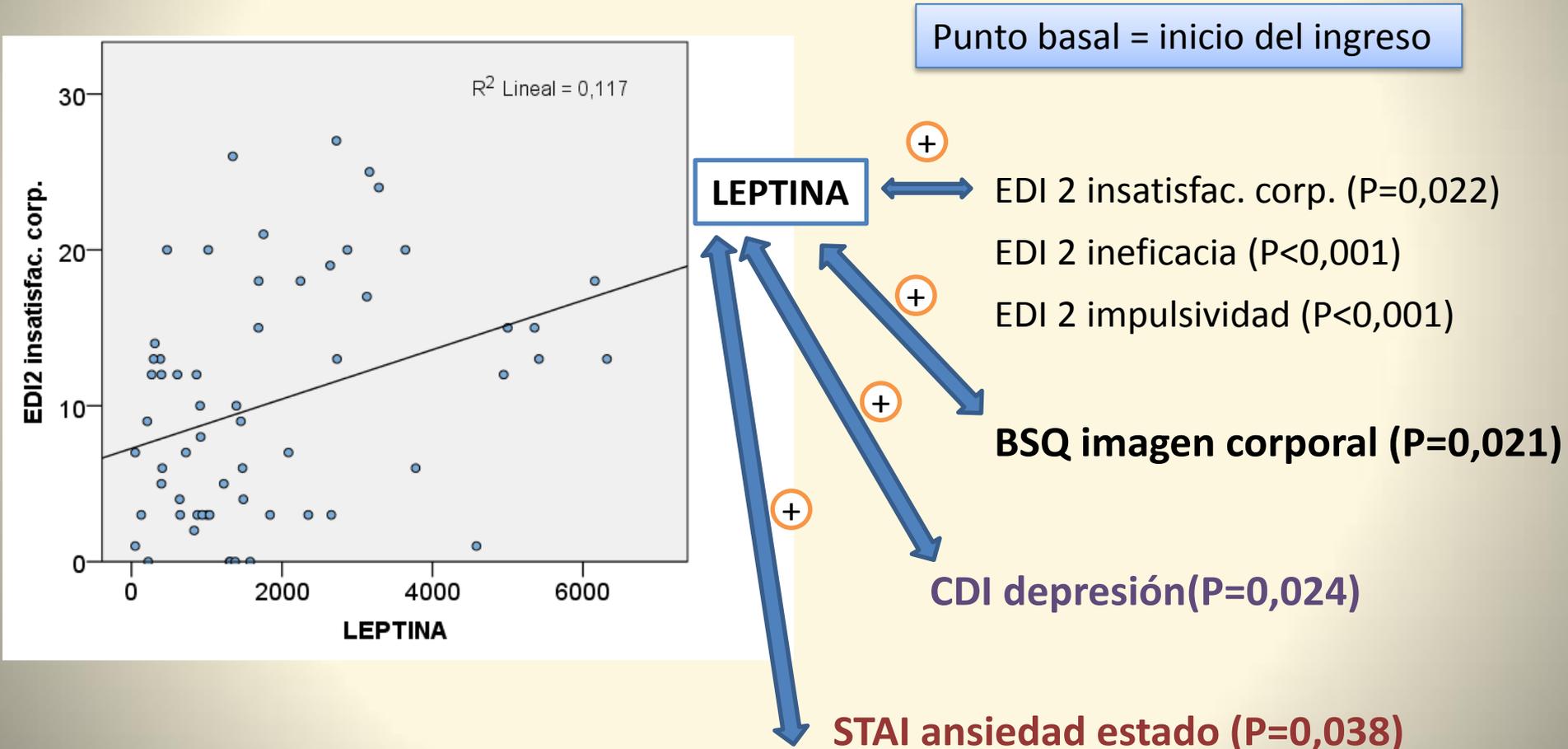


Rápida respuesta del cortisol al tratamiento



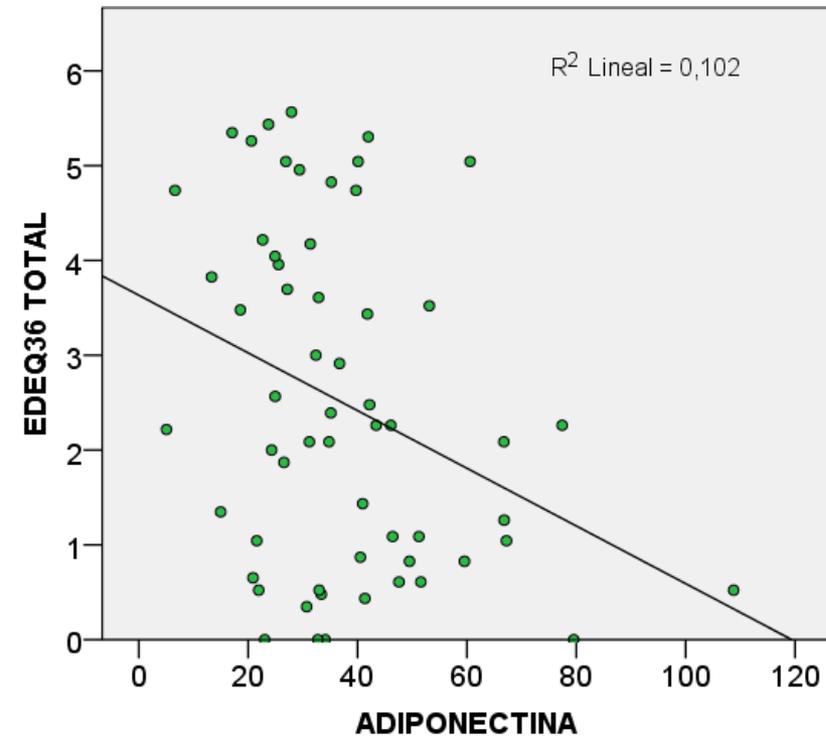
ASOCIACIONES ADIPOQUINAS Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS

❖ Correlaciones parciales corregidas por edad



ASOCIACIONES ADIPOQUINAS Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS

❖ Correlaciones parciales corregidas por edad



ADIPONECTINA

-

EDEQ36 restricción (P=0,024)
EDEQ36 preoc. alim. (P=0,038)
EDEQ36 preoc. cuerpo (P=0,031)
EDEQ36 TOTAL (P=0,030)

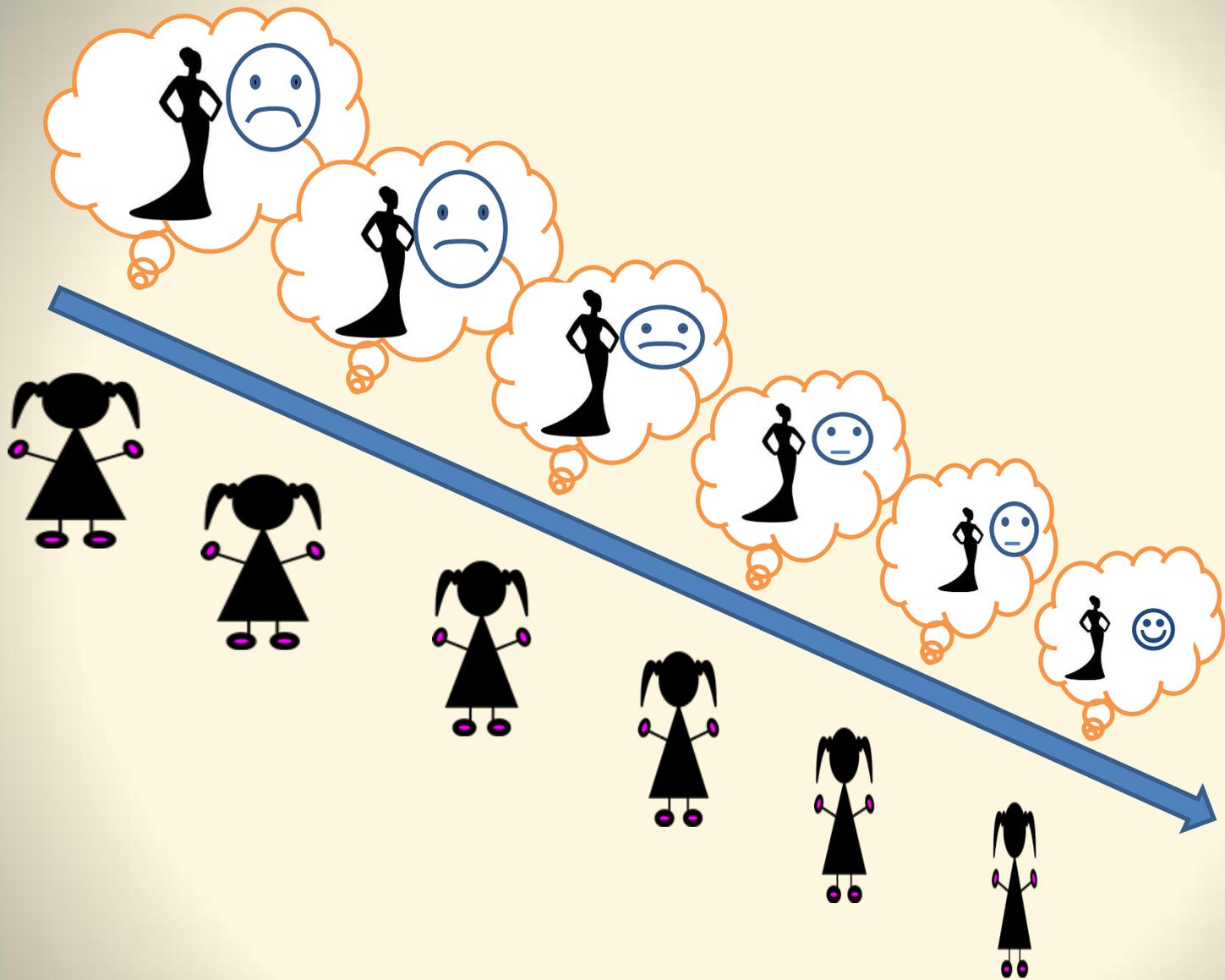
-

Tend. delgadez (P= 0,040)

EDI-2

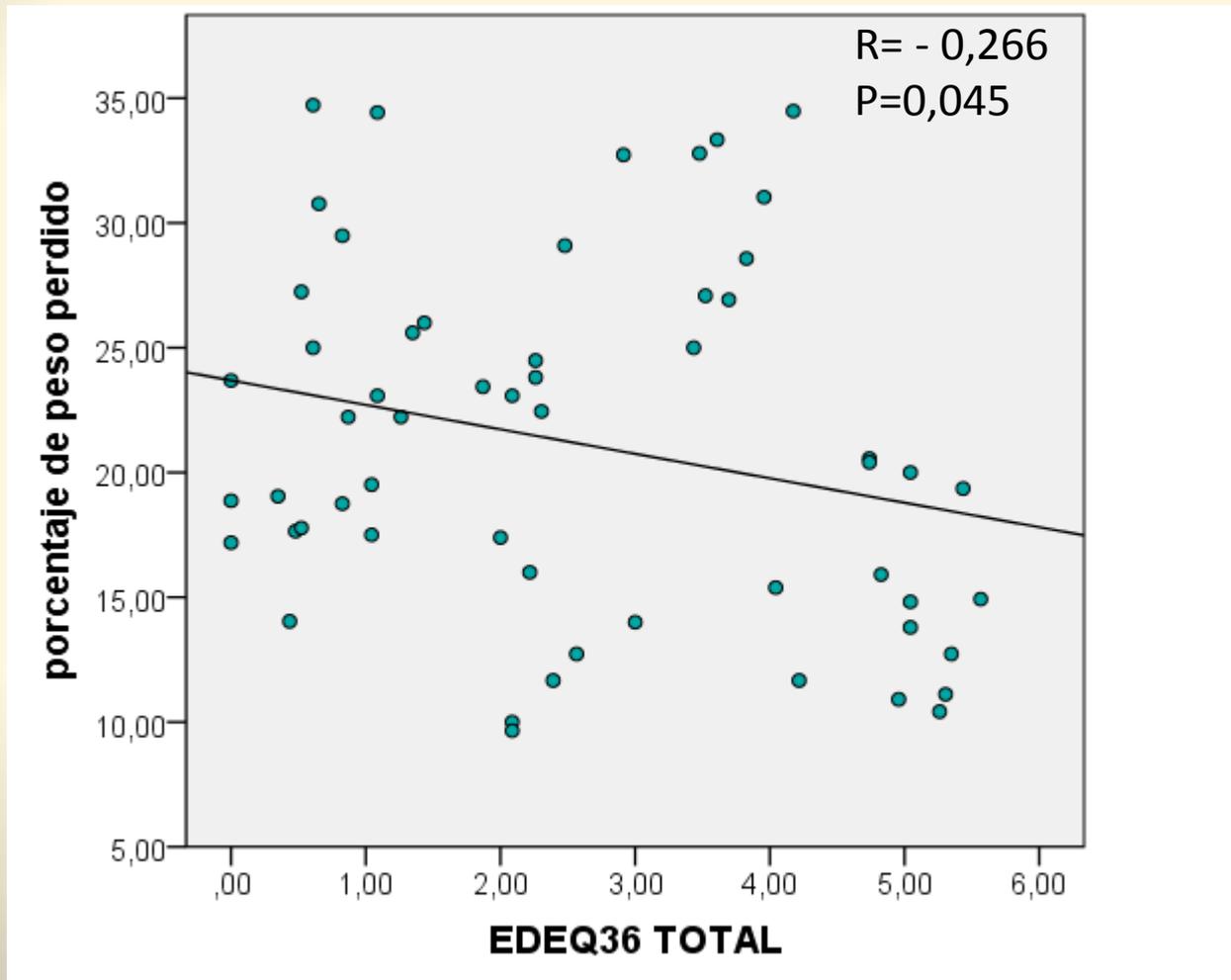
+

Bulimia (P= 0,042)

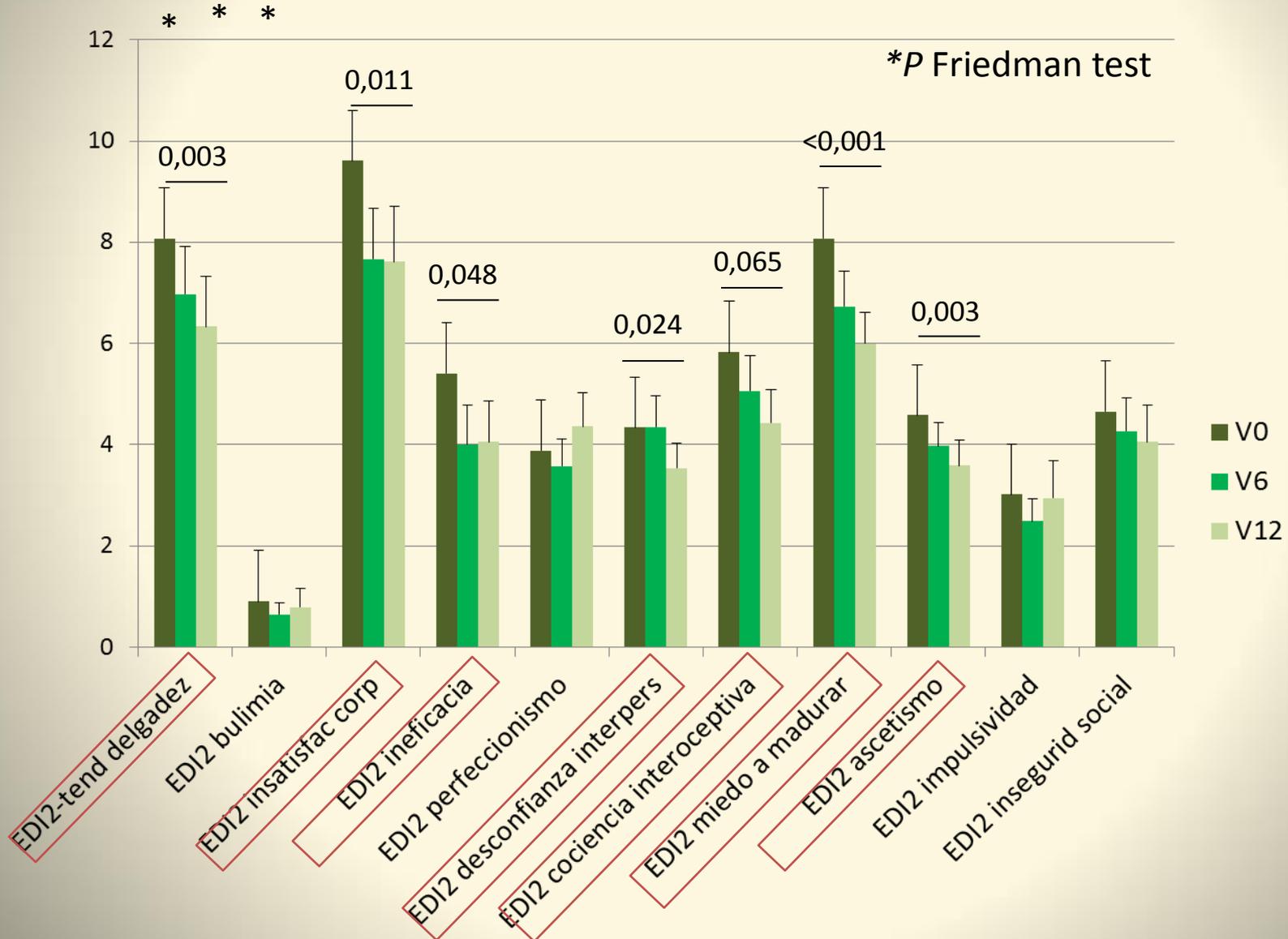


ASOCIACIÓN PERDIDA DE PESO Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS

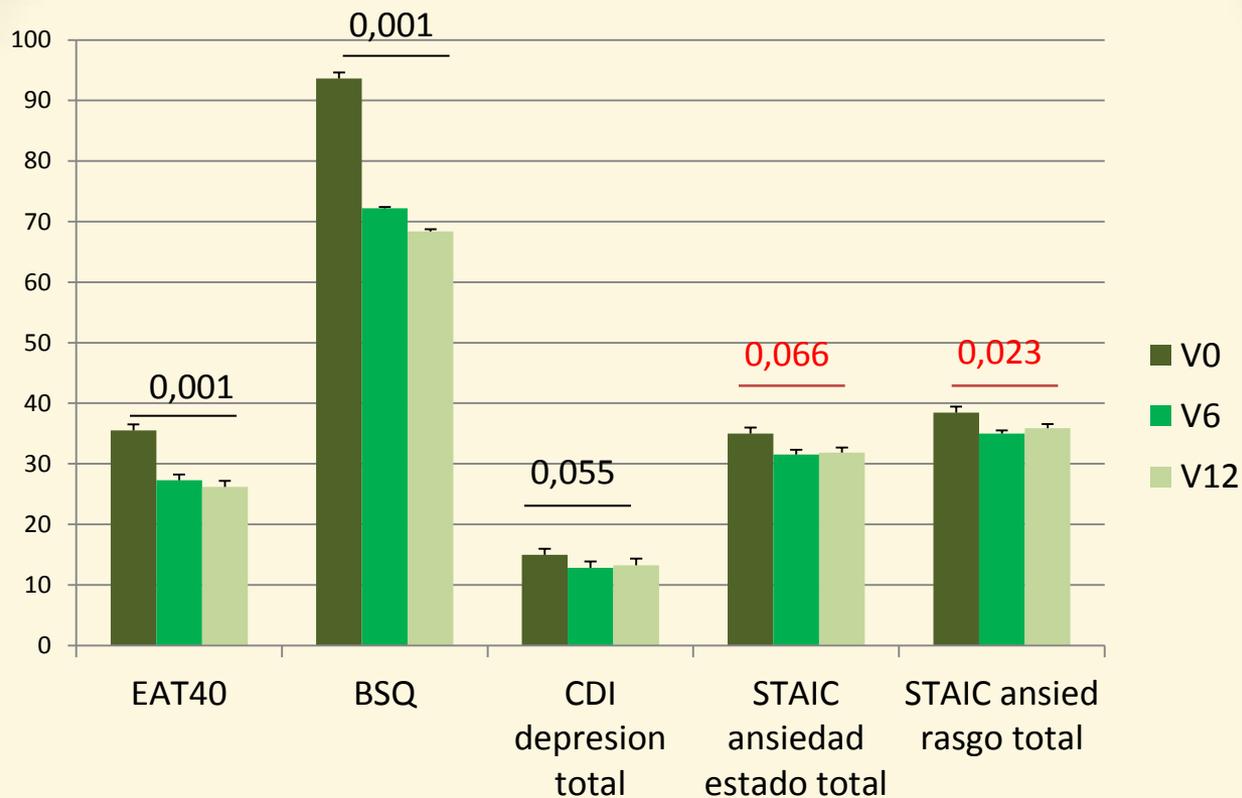
- ❖ Correlaciones parciales corregidas por edad



Longitudinal Psicopatología - EDI-2

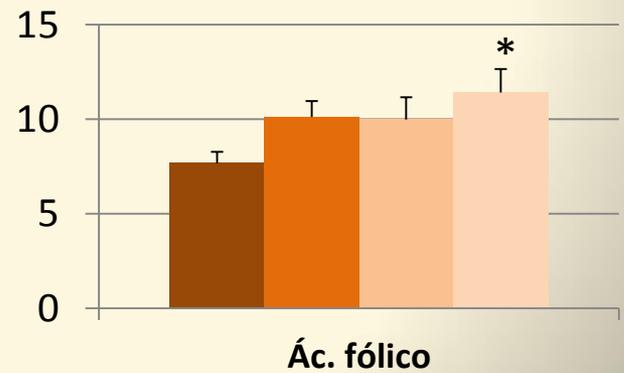
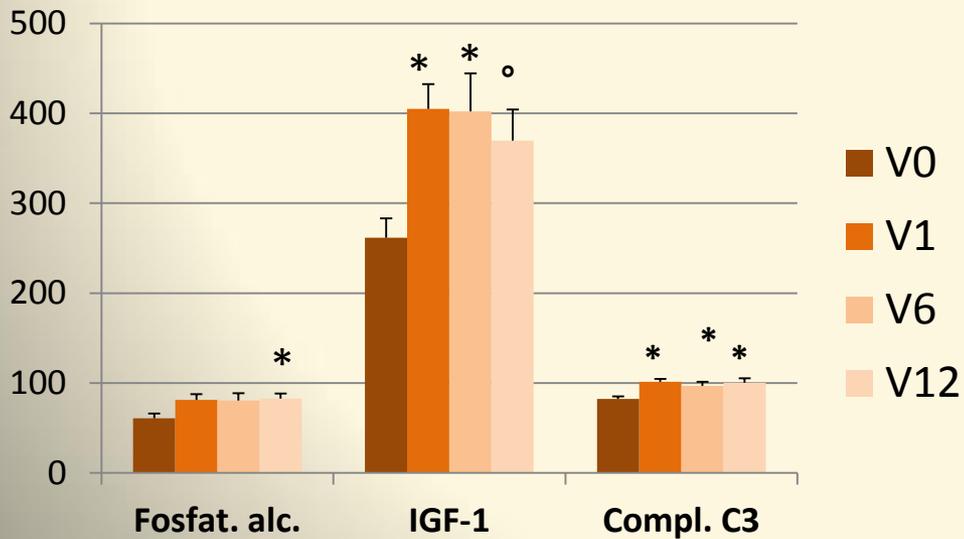
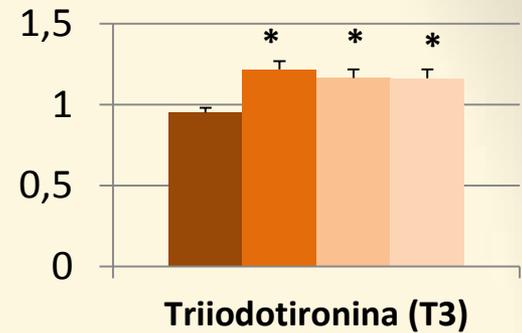
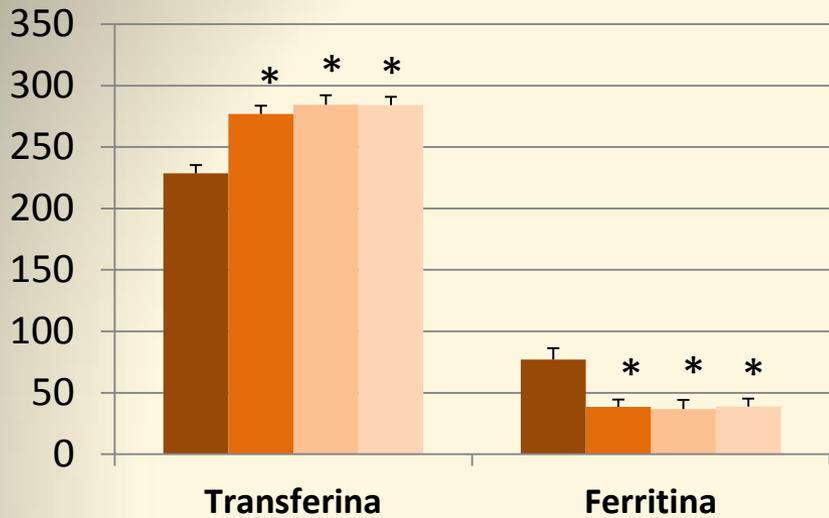


Longitudinal Psicopatología



**P* Friedman test; * *P* Modelo mixto lineal corregido por diagnóstico y edad

Longitudinal –Bioquímica sérica



* Significant differences vs. V0

- Marcadores pronóstico?

- Marcadores de monitorización de respuesta al tratamiento?

Clasificación de pacientes en visita final (V12)

- Recuperación antropométrica: z score del IMC > -1 versus ≤ -1
- Ausencia o presencia de amenorrea
- Presencia o ausencia de administración de farmacoterapia psiquiátrica
- Grado de preocupación por la forma corporal (BSQ < 80 versus ≥ 80)

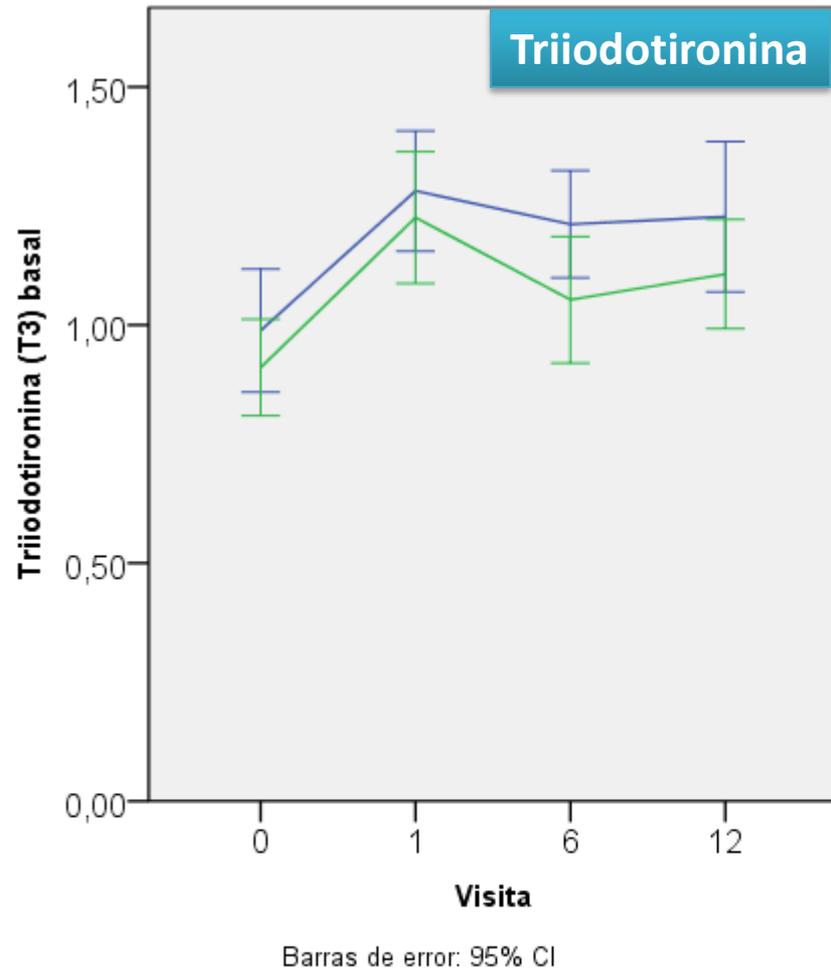
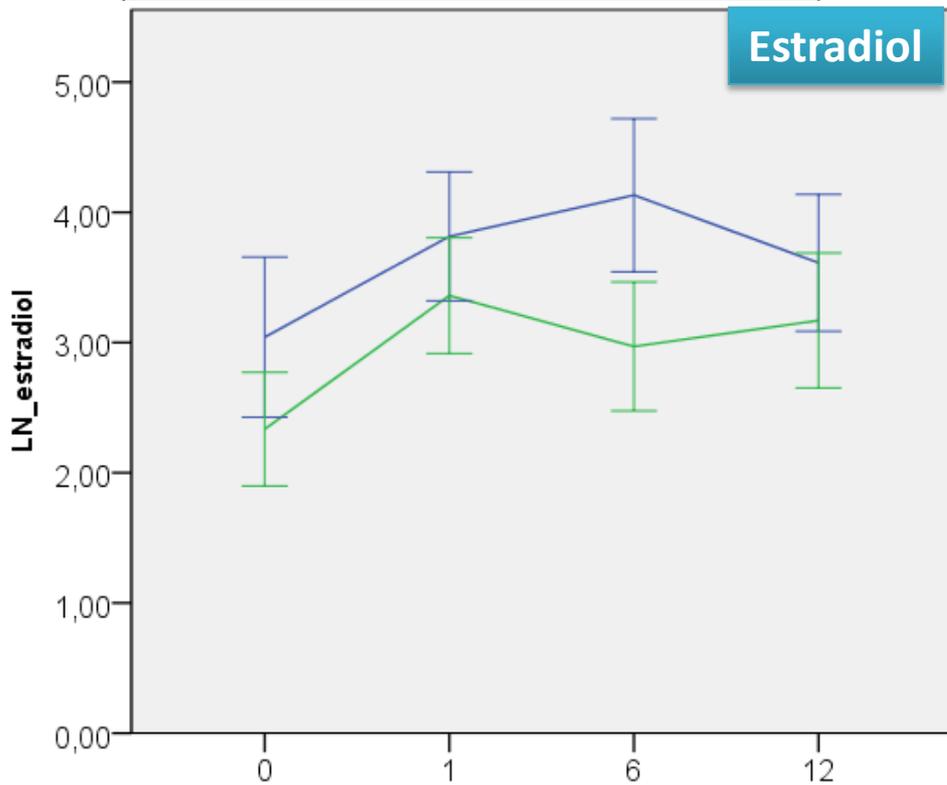
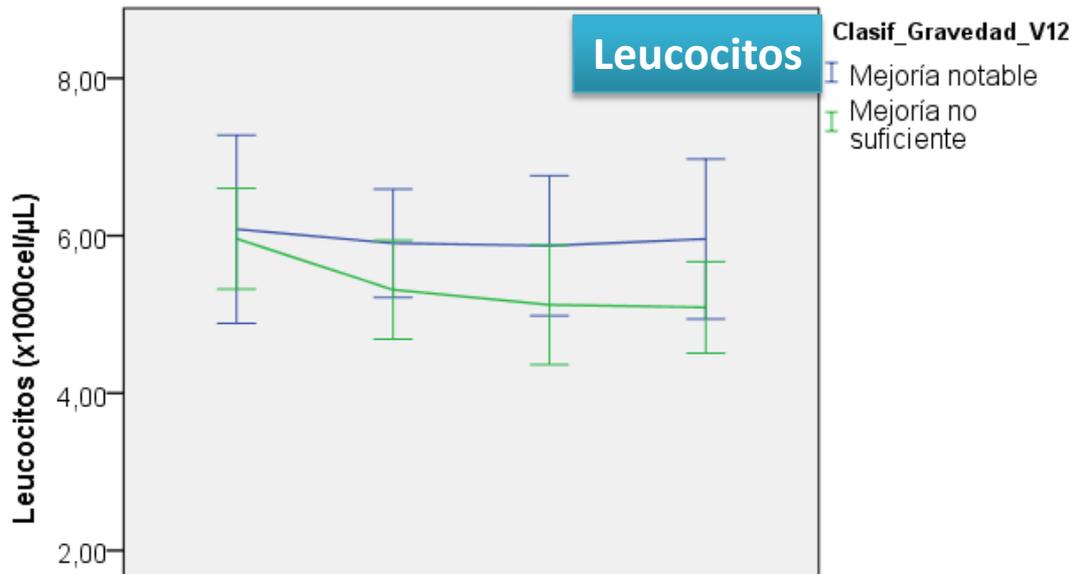
Puntuación global (0 a 4)

0,1,2

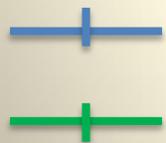
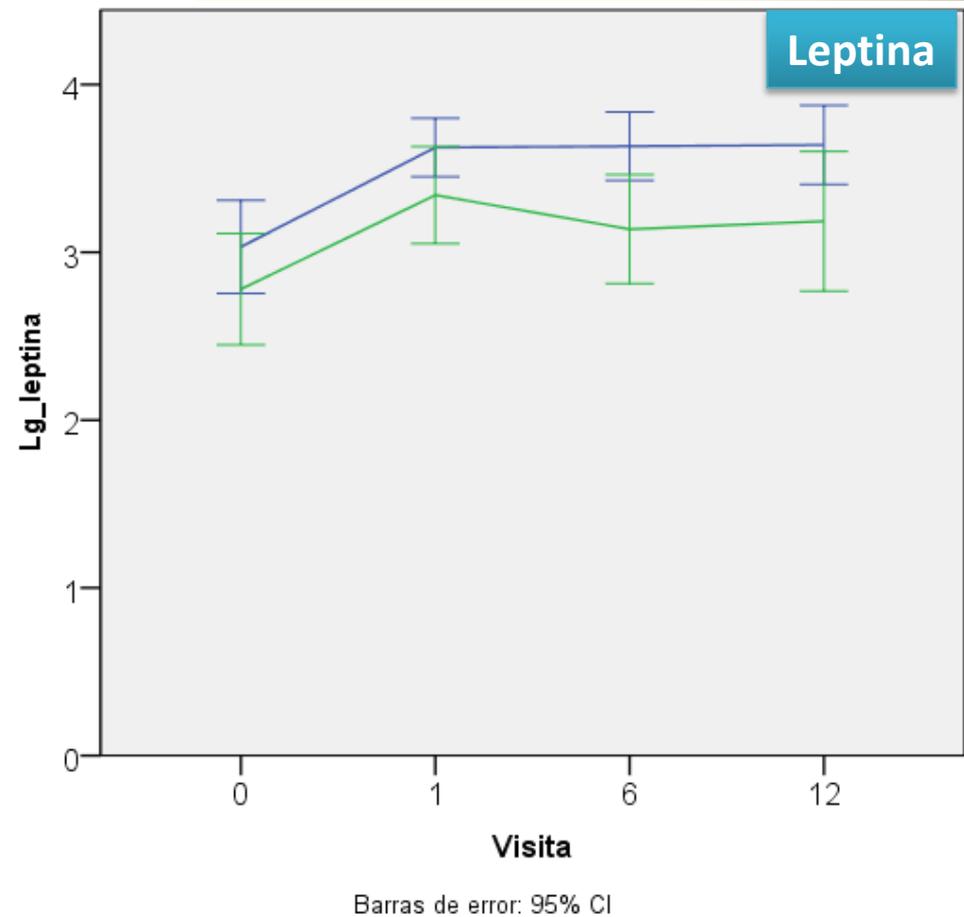
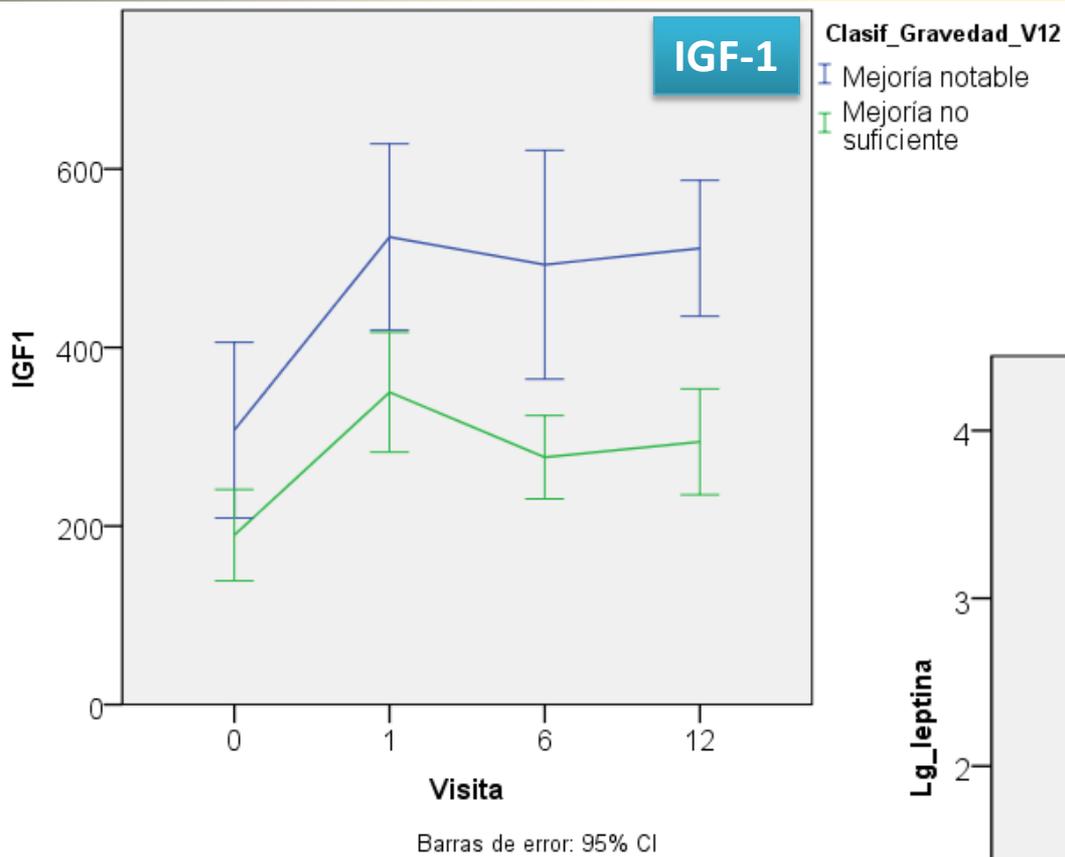
Mejoría notable
(N= 13)

3,4

Mejoría no suficiente
(N= 14)

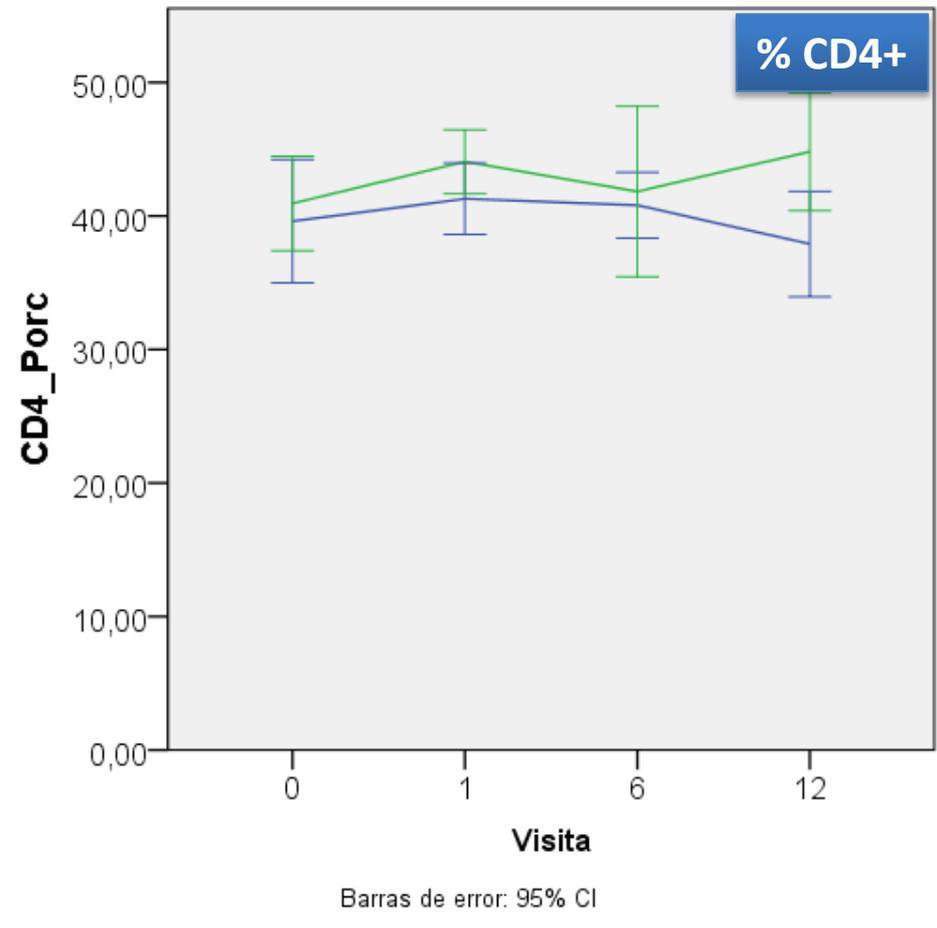
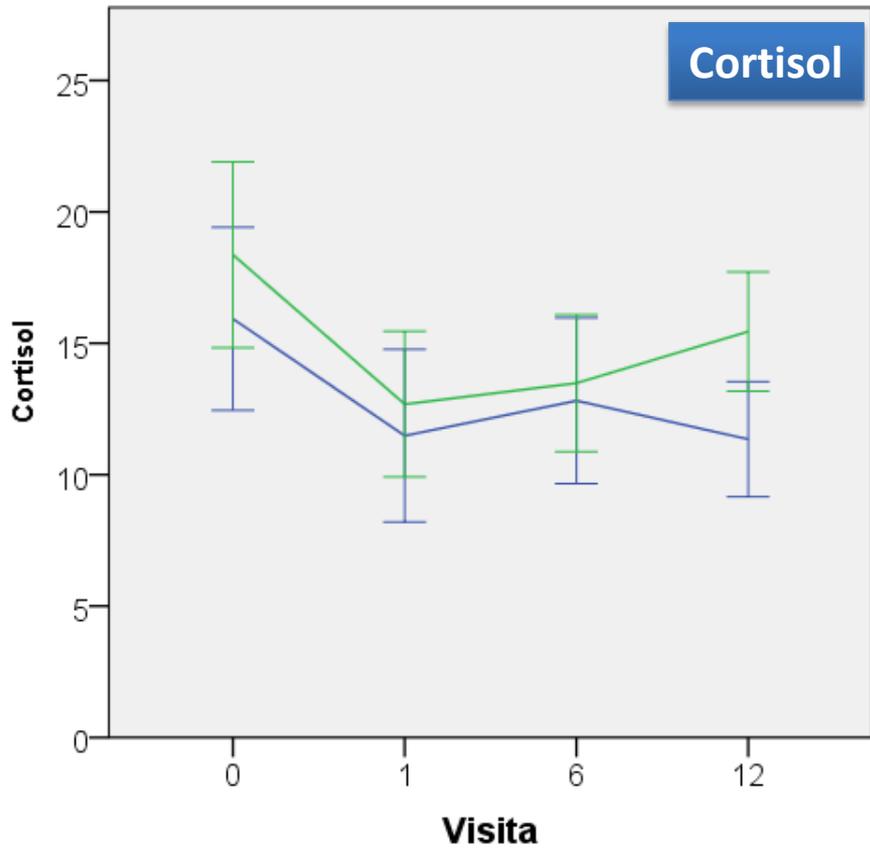
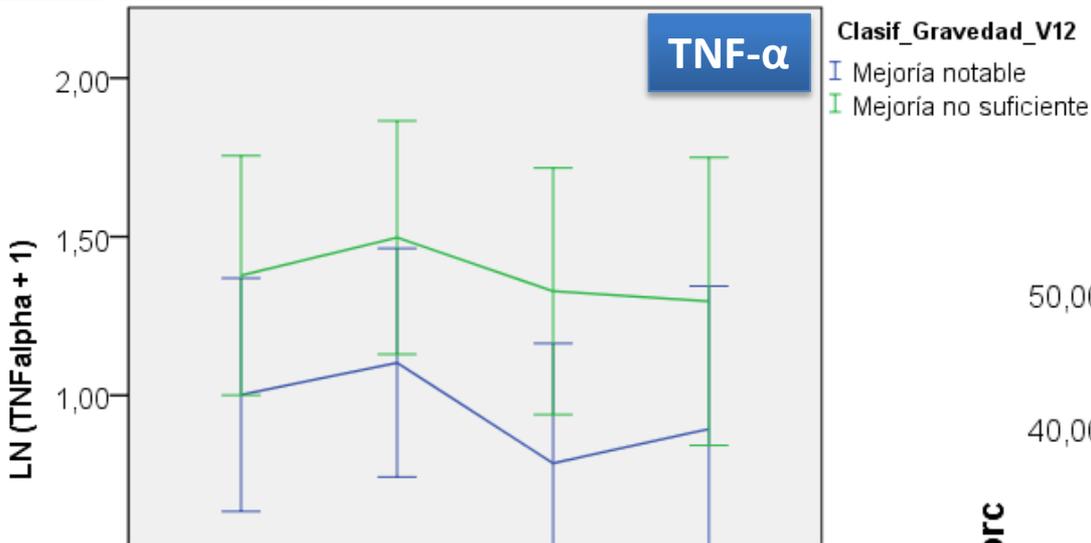


 Mejoría notable
 Mejoría no suficiente



Mejoría notable

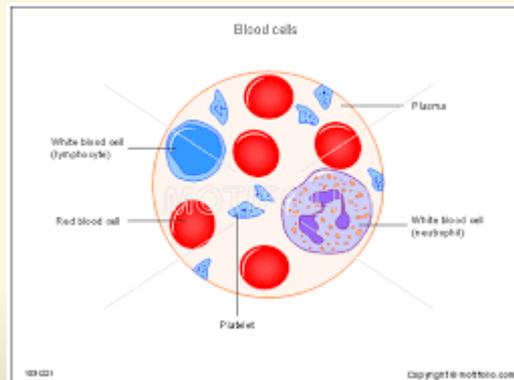
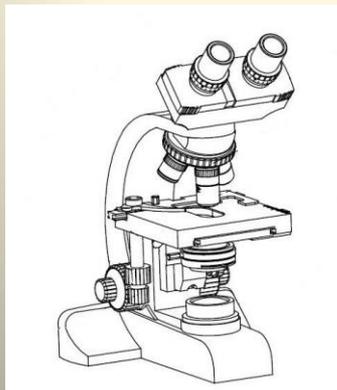
Mejoría no suficiente



 Mejoría notable
 Mejoría no suficiente

Conclusiones

- La **linfocitosis relativa** correlaciona negativamente con la masa corporal y esta relación está **mediada por la acción de la leptina**.
- La gran pérdida de peso promueve un aumento del repertorio de **linfocitos CD4+ vírgenes** indicando prioridad en el mantenimiento de la inmunidad adaptativa.
- **Leptina, adiponectina y cortisol** se encuentran involucrados en los mecanismos de adaptación a la malnutrición.
- **Leptina, cortisol** y también los **linfocitos CD4+ (%)** podrían constituir biomarcadores de elección para **monitorizar la respuesta al tratamiento** de las pacientes y podrían ayudar a discriminar pacientes que necesitan adaptaciones del protocolo de intervención.

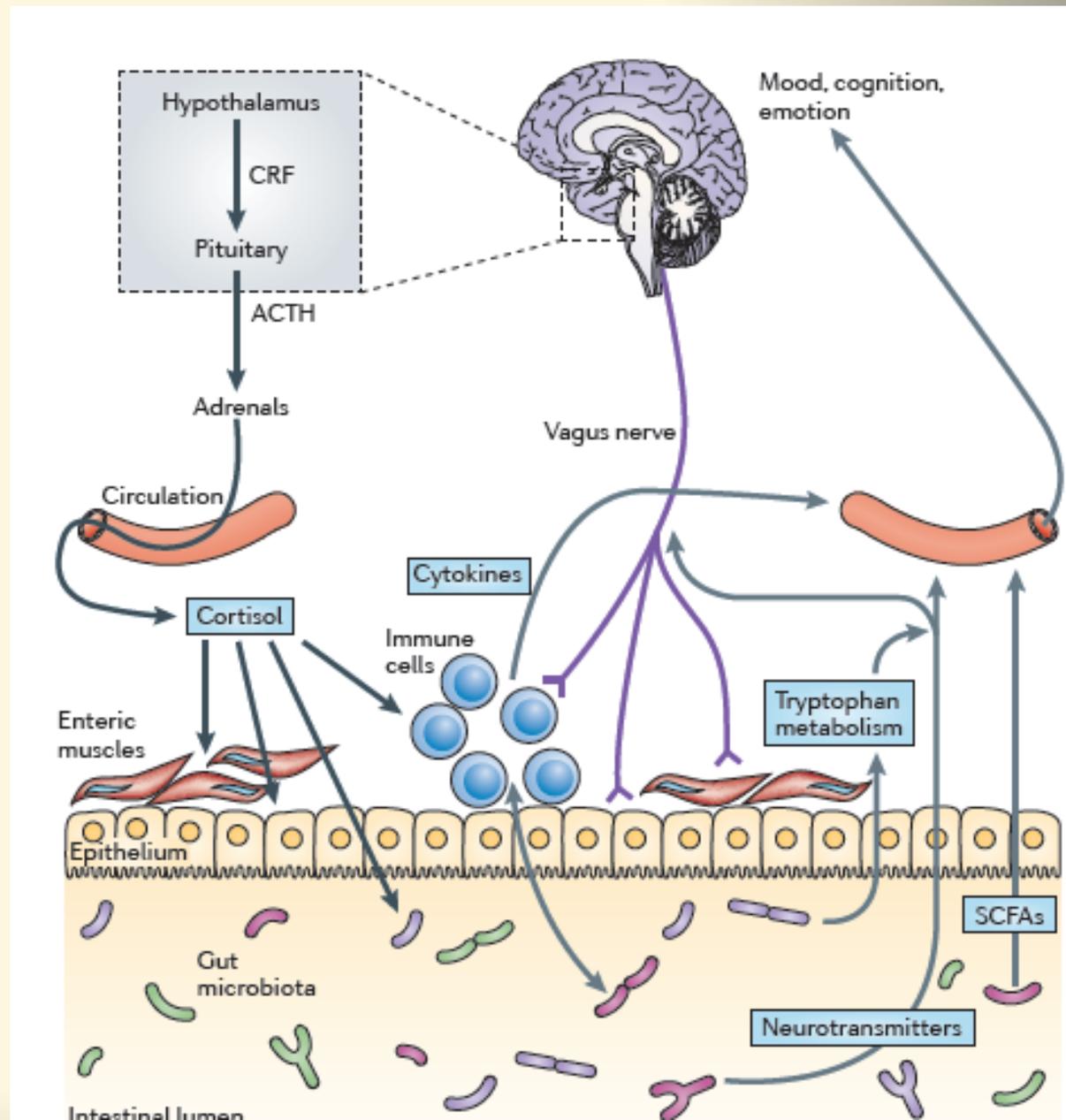


Psiconeuroinmunoendocrinología



Eje intestino-cerebro

**Comunicaciones
bidireccionales
entre la
microbiota
intestinal y el
cerebro**



Cryan and Dinan.
Nat. Rev., 2012

REVIEW

Food matters: how the microbiome and gut-brain interaction might impact the development and course of anorexia nervosa

Beate Herpertz-Dahlmann¹ · Jochen Seitz¹ · John Baines²

“Leaky gut” on a mouse model of AN



Low grade inflammation

↑ Risk of autoimmune diseases

Starvation

Re-nutrition diets (animal protein)



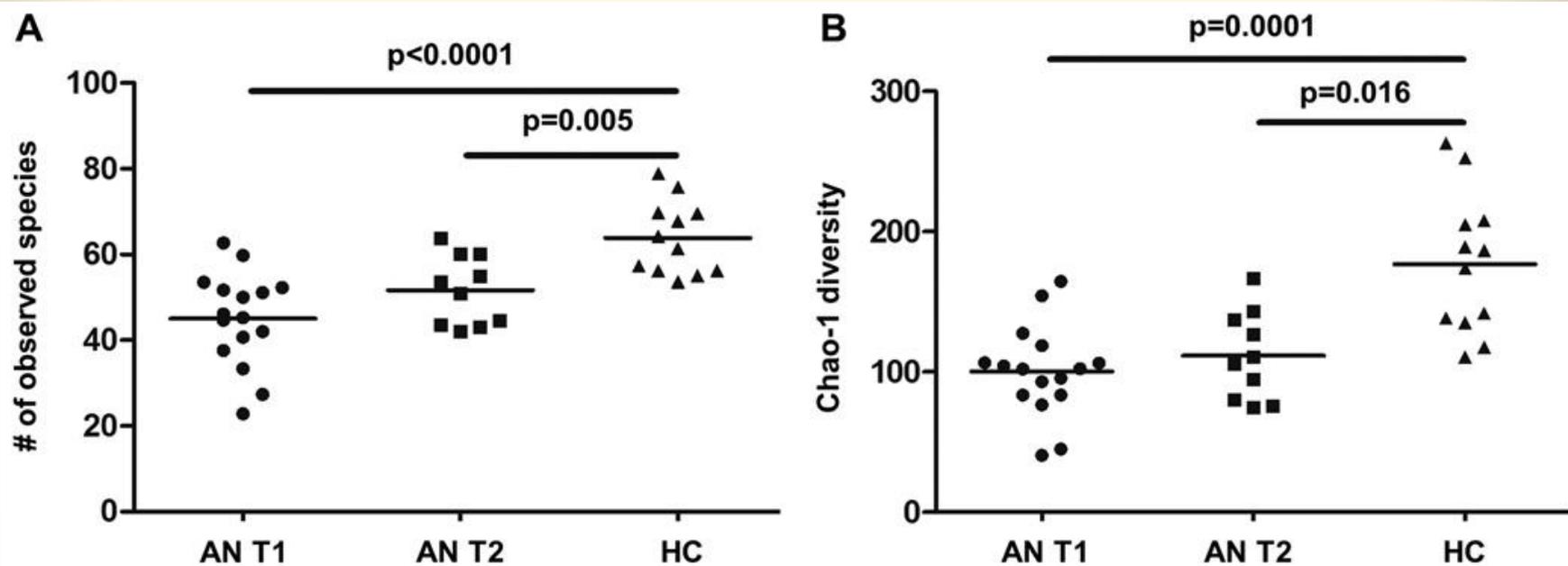
Inflammation-inducing bacteria

Published in final edited form as:

Psychosom Med. 2015 ; 77(9): 969–981. doi:10.1097/PSY.0000000000000247.

The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology

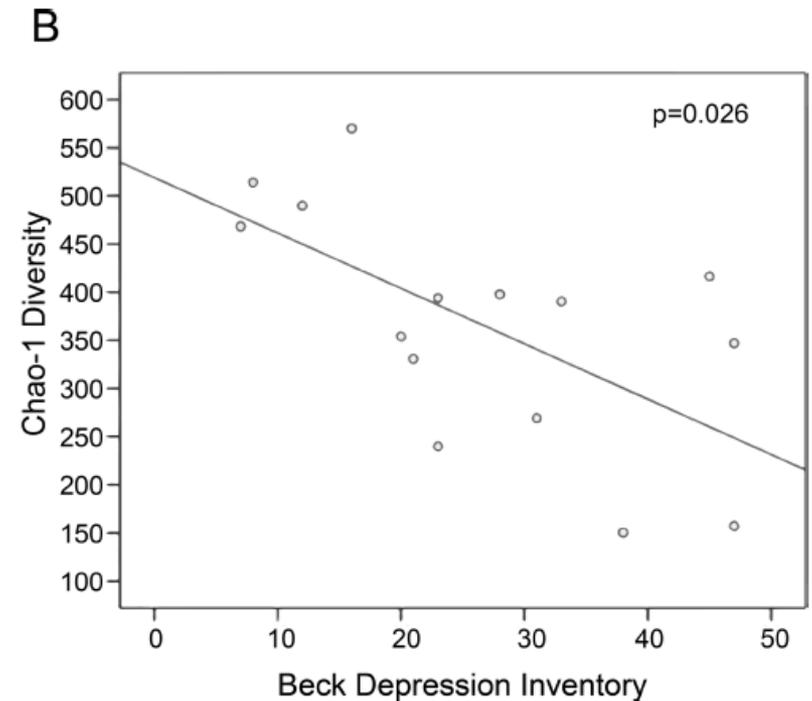
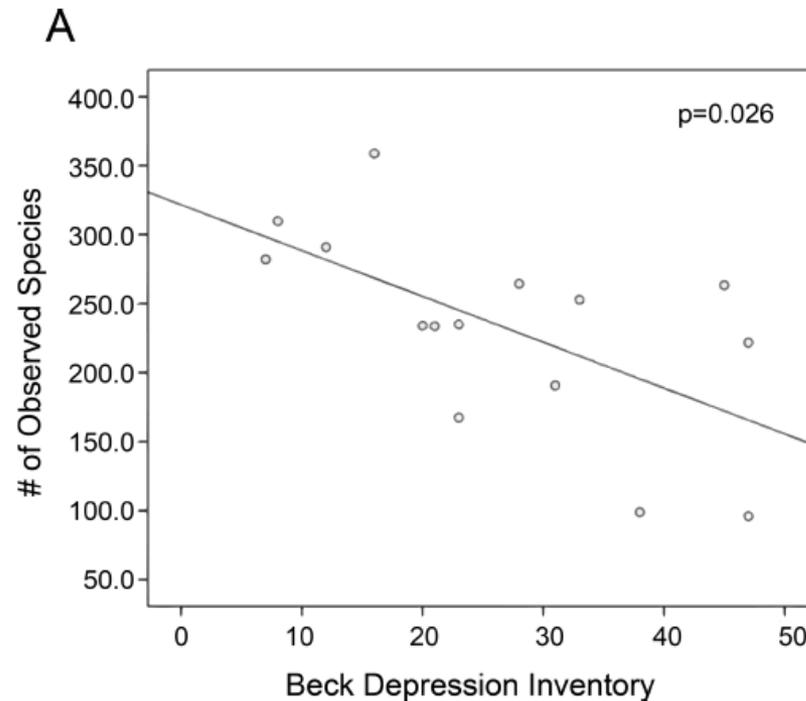
Susan C. Kleiman, BSFS¹, Hunna J. Watson, PhD^{2,3,4,5}, Emily C. Bulik-Sullivan⁶, Eun Young Huh, MS⁷, Lisa M. Tarantino, PhD², Cynthia M. Bulik, PhD^{1,2,8}, and Ian M. Carroll, PhD⁷



Published in final edited form as:

Psychosom Med. 2015 ; 77(9): 969–981. doi:10.1097/PSY.0000000000000247.

The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology



Nutrients / metabolites / signalling molecules



Metabolic control



**Weight and
appetite**



**Mood and
psychiatric
comorbidities**



**Immune defence
mechanisms**

**Integrative
biology**