

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Hospital Geral de Santo António, EPE

Alterações hepáticas em pacientes com Anorexia Nervosa

Nome: Ana Cristina Fernandes Rodrigues

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, UP

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Tutora: Dra Júdit Gandara

Resumo

Introdução: A anorexia nervosa é um transtorno alimentar cada vez mais prevalente e potencialmente fatal que se caracteriza por uma incapacidade ou recusa dos pacientes em manter um peso dentro dos limites normais.

Objectivo: Com este estudo pretende-se analisar qual a relação entre as alterações e lesão hepáticas e a anorexia nervosa e os possíveis mecanismos patológicos causadores de lesão.

Desenvolvimento: As alterações hepáticas em pacientes anorécticos são frequentes, e habitualmente variam de leves a moderadas, sendo raros os casos de insuficiência hepática aguda. A incidência e a severidade da elevação das aminotransferases em pacientes com anorexia nervosa estão inversamente relacionadas com o índice de massa corporal verificando-se que as pacientes anorécticas mais jovens podem ser mais afectadas pelas deficiências nutricionais. A causa para as alterações hepáticas continua por estabelecer mas nesta revisão bibliográfica foram encontradas vários possíveis mecanismos explicativos sendo a esteatose hepática não alcoólica e a hipoperfusão hepática aguda as duas causas mais frequentemente apontadas pelos autores. Recentemente foi proposto um novo processo de morte celular, a autofagia, tendo sido referidos achados compatíveis em amostras de biopsias hepáticas.

Conclusão: A anorexia nervosa com severa malnutrição deve ser acrescentada à lista de condições capazes de causar disfunção e insuficiência hepática aguda. Quanto à causa da lesão hepática conclui-se que esta é multifactorial, sendo necessários mais estudos para clarificar o mecanismo subjacente.

Palavras-chave:

anorexia nervosa; enzimas hepáticas; insuficiência hepática aguda; esteatose hepática; autofagia.

Transtornos alimentares, como a anorexia nervosa e a bulimia nervosa, são uma patologia psiquiátrica preocupante devido ao alarmante aumento da sua incidência nas últimas décadas. Estas patologias afectam sobretudo adolescentes dos 10 aos 19 anos de idade e cerca de 90% dos pacientes são do sexo feminino, de acordo com estudos de Fisher et al (1995).

Segundo um estudo de Killen et al (1993), esta incidência crescente coincide com uma ênfase cada vez maior na magreza feminina como uma expressão de atracção sexual. Actualmente, a sociedade valoriza a atractividade e a magreza em particular, tornando a obesidade uma condição altamente rejeitada e estigmatizante. A associação de beleza, sucesso e felicidade a um corpo magro leva as pessoas à prática de dietas abusivas e de outras formas não saudáveis de controlar o peso.

A anorexia nervosa (AN) é um transtorno alimentar potencialmente fatal que se caracteriza por uma incapacidade ou recusa dos pacientes em manter um peso dentro dos limites normais para a sua idade e altura. Estes pacientes apresentam um comportamento alimentar anormal associado a um medo excessivo de ganhar peso e a um profundo distúrbio da própria imagem, apesar de estarem moderada a severamente abaixo do peso. A AN caracteriza-se normalmente por uma malnutrição proteico-energética semelhante ao marasmo, isto é, há uma perda maciça de massa corporal gorda e magra.

Os critérios de diagnóstico de AN mais comumente usados pelos clínicos são do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*, apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico de Anorexia Nervosa segundo o *DSM-IV*

1. Um medo intenso de ficar gordo ou ganhar peso, mesmo já apresentando um baixo peso;
2. Recusa em manter um peso igual ou superior a um limiar mínimo normal para a idade e altura (normalmente apresentam menos de 85% do peso ideal);

3. Distúrbio da própria imagem ou negação da gravidade do baixo peso actual;
4. Amenorreia em mulheres pós-menarca ou ausência de pelo menos três ciclos menstruais consecutivos.

A AN tem origem multifactorial, resultando de uma interacção complexa entre factores biológicos, psicológicos e sociais e, provavelmente, factores genéticos. Os principais factores etiológicos são o sexo, com um *ratio* de prevalência entre mulheres e homens de 10 a 20:1 nos países desenvolvidos, e a idade, sendo o início geralmente na adolescência, com uma distribuição bimodal com picos aos 14,5 e 18 anos, de acordo com Misra et al (2009).

Segundo dados epidemiológicos citados na literatura, a prevalência de AN nos Estados Unidos da América afecta entre 0,3 a 1% das jovens adolescentes, podendo mesmo atingir os 4% de acordo com Lucas et al (1991) e Von Ranson et al (2002), e no sexo masculino ronda os 0,1%. Em estudos realizados em Portugal, a prevalência estimada é comparável aos dados encontrados em outros países ocidentais (Carmo et al, 1999 & Machado et al, 2003).

Os distúrbios alimentares, como a AN, são acompanhados de várias complicações clínicas relacionadas com o comprometimento do estado nutricional e às práticas compensatórias inadequadas para o controle do peso (vómitos, uso de diuréticos, enemas e laxantes). Muitas dessas complicações surgem devido ao atraso no diagnóstico e no início do tratamento, pois muitos pacientes escondem os sintomas e/ou recusam o tratamento.

A morbidade e mortalidade associadas à AN são expressivas. A AN apresenta a maior taxa de mortalidade dentre os distúrbios psiquiátricos, com uma estimativa de cerca de 0,56% ao ano. Este valor é cerca de doze vezes maior que a mortalidade das mulheres jovens na população em geral. As principais causas de morte são as complicações cardiovasculares, a insuficiência renal e o suicídio, de acordo com dados da *American Psychiatric Association* (2000).

Assim considera-se que o diagnóstico e tratamento precoces desta patologia são essenciais para prevenir os efeitos físicos e psicológicos da

malnutrição. Para tal, é necessário que os médicos estejam atentos a sintomas e sinais como amenorreia, sinais de desidratação, bradicardia, hipotensão ortostática, hipotermia, som cardíaco anormal (por prolapso da válvula mitral), cabelo fino, lanugo, edema das extremidades, obstipação, erosão dentária, aumento da parótida, entre outros. Nos exames laboratoriais pode-se encontrar hipoglicemia, deficiência de vitaminas, hipercortisolemia, supressão da função tiroideia, baixo nível de estrogénios, alteração da função hepática, entre vários outros achados.

O diagnóstico diferencial tem que ser sempre feito com outras causas de emagrecimento intenso, tais como doenças inflamatórias intestinais, diabetes mellitus, cancro e hipertiroidismo.

Falando em concreto das alterações dos testes da função hepática, sabe-se que estas são normalmente moderadas, com baixo risco potencial para a vida dos pacientes mas, apesar disso, frequentes, podendo os níveis de transaminases estar aumentados em até 60% dos casos. Como tal, as *Guidelines da American Psychiatric Association de 2006* recomendam uma aferição sistemática dos níveis de aminotransferases e fosfatase alcalina em pacientes com AN. A insuficiência hepática aguda com um aumento maciço do nível sérico de enzimas hepáticas é uma grave, porém rara, complicação da malnutrição severa, presente em alguns casos de pacientes anorécticos.

Quando se inicia a avaliação de um paciente com AN tem que se começar por descartar quaisquer outras causas de aumento de aminotransferases para além da malnutrição. Assim, e de acordo com Di Pascoli et al (2004), têm que se afastar as causas virais (hepatite A, B ou C; citomegalovírus; vírus Epstein-Barr), hipoperfusão hepática aguda, hipotermia, consumo de álcool, cannabis ou cocaína e uso de fármacos hepatotóxicos (como exemplos: paroxetina, anfetaminas, benzodiazepinas, metadona, opióides, etc). É sempre importante fazer o diagnóstico diferencial deste aumento das transaminases pois o tratamento será variável consoante a causa subjacente.

O mecanismo de elevação das aminotransferases em pacientes anorécticas permanece por esclarecer. A elevação do nível das

aminotransferases nestes pacientes foi atribuído à lesão hepática causada pela malnutrição e, a associação com anormalidades noutros marcadores hepatocelulares e do tracto biliar, reforçam a ideia de que o aumento das transaminases se deve a uma patologia hepática. Contudo, há que salientar a ideia de que as aminotransferases existem em muitos outros órgãos, incluindo músculo, coração e rins. Como tal, é difícil definir a sua origem como exclusivamente hepática. No estudo de Ozawa et al (1998) com 101 pacientes anorécticas foi colocada a hipótese de que o aumento das aminotransferases seria um indicador de disfunção de múltiplos órgãos em pacientes com AN grave. Para tal foi doseado o nível da fracção 5 da isoenzima desidrogenase láctica (DHL), que geralmente está elevada quando há lesão hepatocelular, e verificou-se que esta se encontrava elevada em apenas 5% das pacientes, apesar de estas terem uma elevação significativa do nível das aminotransferases. Outro achado neste estudo foi uma elevação do nível de creatinocinase em várias pacientes, o que sugeria a presença de desordens musculares. Estes achados suportam o conceito de que a origem orgânica da elevação das aminotransferases é múltipla em pacientes com AN, o que indica que pode haver falência de múltiplos órgãos nestas pacientes e não só falência hepática.

Um dos parâmetros mais avaliados no estudo de pacientes com AN é o índice de massa corporal [IMC = peso(em kilogramas) / altura²(em metros)]. Num estudo de Ozawa et al (1998) o IMC das pacientes anorécticas variava entre 9,9 e 16,4 kg/m². Os autores relacionaram este parâmetro com os valores de aminotransferases das pacientes e verificaram que, das 101 pacientes da amostra, 29 (28,7%) apresentavam elevação dos níveis de aminotransferases mas, ao limitarem o IMC abaixo de 12 kg/m², encontraram uma prevalência de elevação das aminotransferases de 76% (13 em 17 pacientes). Assim, puderam concluir que a incidência e a severidade da elevação das aminotransferases em pacientes com AN estão inversamente relacionadas com o IMC. Além disto provaram também que estas anomalias nas enzimas se devem à malnutrição pois os seus valores voltavam fácil e rapidamente ao normal após a introdução de alimentação e que podiam recorrer quando as pacientes perdiam peso novamente.

Outro parâmetro avaliado nestes estudos foi a idade das pacientes aquando da descoberta das anomalias nas enzimas hepáticas. Comparando dois estudos com amostras muito semelhantes de pacientes com AN, verificou-se um aumento da concentração de alanina aminotransferase (ALT) de mais de 25% num estudo de Fong et al (2008) e apenas uma prevalência de 12% de acordo com Miller et al (2005). Ao analisar estes dados verificou-se que a maior diferença entre as amostras era a idade média das pacientes (18,5 vs 25,0 anos, respectivamente), o que levou a colocar a suposição de que há uma diferença na susceptibilidade para lesão hepática entre pacientes jovens ou adultas com AN, com maior susceptibilidade para as pacientes jovens.

Num estudo recente de Tsukamoto et al (2008) realizou-se uma comparação entre dois grupos de 25 pacientes com distúrbio alimentar que foram agrupadas consoante apresentavam ou não uma elevação das transaminases séricas. O grupo constituído pelas pacientes com elevação das transaminases representava 52% da amostra (13/25). De entre os resultados encontrados, os autores verificaram que as pacientes com as aminotransferases aumentadas desenvolveram um distúrbio mais severo, com IMCs mais baixos (13,5 vs 17,3 kg/m²) e menor duração da doença (4,2 vs 8,9 anos), o que está concordante com os resultados citados anteriormente e os encontrados num outro estudo de Tajiri et al (2003). Quanto à idade média das pacientes, esta era mais baixa nas pacientes do grupo com elevação das aminotransferases (24,5 vs 29,8 anos) mas os autores não consideraram esta diferença muito significativa. Porém, de acordo com um estudo de *Ministry of Health, Labor and Welfare (2005)* verificou-se que a taxa metabólica basal nas mulheres é máxima no grupo etário dos 12 aos 14 anos e que vai diminuindo gradualmente com o aumento da idade. Com tudo isto, os autores aventaram que pacientes anorécticas mais jovens podem sofrer mais danos metabólicos com as deficiências nutricionais, o que é concordante com as suposições de Fong et al (2008).

A relação entre a elevação das aminotransferases e os sintomas clínicos encontrados nas pacientes também foi alvo de análise na bibliografia. Nas pacientes com uma elevação mais marcada das aminotransferases as condições físicas eram precárias, apresentando bradicardia e hipotermia

quando comparadas com pacientes com níveis normais de aminotransferases, de acordo com Ozawa et al (1998). Isto levou a pressupor que os níveis anormalmente elevados das aminotransferases em pacientes anorécticas são um importante sinal de pobre condição geral de saúde que pode mesmo ser uma ameaça à vida das pacientes. Com isto, concluiu-se que deve ser instituído um tratamento imediato, que inclua alectuamento e reposição calórica, em pacientes anorécticas com graves aumentos dos valores de aminotransferases.

A esteatose hepática ou acumulação excessiva de gordura nos hepatócitos é uma das hipóteses consideradas por vários autores para a causa dos danos hepáticos em pacientes anorécticas.

A acumulação dos triglicerídeos, característica da esteatose hepática, é uma consequência do desequilíbrio entre a síntese e a secreção dos triglicerídeos hepáticos. Deficiências na carnitina e nos ácidos gordos essenciais e um baixo efeito anti-lipolítico da insulina estão envolvidos na patogénese do fígado gordo, ao afectar a biossíntese de lipoproteínas pelo fígado. Os achados laboratoriais associados à esteatose hepática incluem um ligeiro a moderado aumento das aminotransferases séricas, da gama-glutamiltanspeptidase (GGT) e/ou da bilirrubina sérica, de acordo com Fong et al (2000).

Num estudo de Fong et al (2008) foi encontrada uma relação inversa entre a percentagem de massa gorda e a concentração de ALT e GGT e também entre o IMC e os níveis de ALT e GGT, o que está de acordo com os vários estudos já citados. Estes achados levaram os autores a concluir que existe uma forte relação inversa entre a adiposidade e os níveis de enzimas hepáticas, o que pode reflectir lesão hepatocelular induzida por esteatose hepática não alcoólica. Assim, os autores especularam que os pacientes com baixa adiposidade podem ter susceptibilidade aumentada para esteatose hepática não alcoólica devido aos seus baixos níveis de adiponectina, uma adipocitocina que aumenta a oxidação dos ácidos gordos e diminui a inflamação hepática. Apesar de neste estudo não terem sido aferidos os níveis de adiponectina nas pacientes, estudos de Tagami et al (2004) e Pagano et al (2005) demonstraram que os níveis de adiponectina estão baixos em pacientes

com AN e com esteatose hepática não alcoólica, respectivamente. Há que ter em atenção que outras anormalidades hormonais ou nutricionais podem facilitar o desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica, tendo sido encontrado um défice na ingestão de vitamina E nesta amostra. Esta hipótese já tinha sido aventada por Musso et al (2003), que verificou que pacientes com esteatose hepática não alcoólica tinham menor ingestão de vitamina E quando comparados com o grupo controle. Baseado na hipótese de que a vitamina E, como antioxidante, pudesse conferir protecção contra o dano hepático causado pela peri-oxidação lipídica e pelos radicais livres de oxigénio, Lavine (2000) tratou crianças com esteatose hepática não alcoólica com vitamina E, o que levou a uma redução dos níveis de ALT. Como tal, os autores concluem que mais estudos têm que ser realizados para validar esta hipótese.

Contudo, uns estudos com ultrassonografia e/ou tomografia computadorizada realizados em pacientes anorécticas com aminotransferases elevadas falharam em demonstrar gordura no fígado e biópsias hepáticas não foram realizadas, por serem consideradas um procedimento invasivo em pacientes que estavam em melhora clínica, num estudo de Tsukamoto et al (2008).

Uma outra hipótese muito colocada para estas alterações da função hepática é a existência de hipoperfusão hepática aguda.

Di Pascoli et al (2004) descreveram um *case report* de uma paciente de 26 anos com AN há 7 anos que evoluiu com uma elevação marcada das aminotransferases séricas, das enzimas pancreáticas, DHL e da fosfocreatinocinase, o que indica a existência de uma disfunção multiorgânica, associada a insuficiência hepática aguda. Estes achados são consistentes com a hipótese de a hipoperfusão aguda poder ser a causa destas alterações enzimáticas. Sabe-se que arritmias, insuficiência cardíaca e hipotensão severa, que são complicações conhecidas em pacientes anorécticas, podem causar hipoperfusão crítica de vários órgãos, incluindo o fígado. Nesta paciente não havia sinais de insuficiência cardíaca, mas a desidratação e a hipotensão severas podem ter causado uma redução grave da perfusão do fígado. A recuperação rápida após a iniciação de hidratação e expansão do volume plasmático suportou esta interpretação.

Num estudo de De Caprio et al (2006), foram analisadas 2 pacientes com AN crónica que desenvolveram uma súbita e severa insuficiência hepática numa fase descompensada da sua doença. Em ambos os casos o grande aumento dos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e ALT estava associado a aumentos moderados de outras enzimas hepáticas como fosfatase alcalina, GGT e DHL, e decréscimos paralelos de hemoglobina, albumina e fósforo. Além destas alterações, ambas as pacientes apresentavam sintomas clínicos como desidratação severa, hipotensão, bradicardia e hipotermia. Com estes dados os autores do estudo puseram a hipótese de o aumento das enzimas hepáticas se dever a uma hipoperfusão hepática aguda, o que veio a ser confirmado com a recuperação rápida das pacientes quando lhes foi administrada apenas rehidratação e nutrição parenteral ou oral.

Assim, conclui-se que uma causa possível de insuficiência hepática em pacientes com AN crónica seja uma hipoperfusão hepática súbita aguda devido a uma redução do débito cardíaco e a uma conseqüente hipovolémia.

Em alguns estudos japoneses, os dados reportados sobre os níveis de aminotransferases e insuficiência hepática são ainda mais expressivos. Num estudo de Mine et al (1991) foi encontrada uma prevalência de 40% de insuficiência hepática em pacientes com AN. Contudo a insuficiência hepática era moderada e rapidamente recuperável com o ganho de peso. Já Furuta et al (1998) fizeram um *case report* de uma paciente de 20 anos com AN há 3 anos que evoluiu com grande aumento das aminotransferases e insuficiência hepática severa seguida de várias complicações críticas, como síndrome de angústia respiratória aguda, anemia grave, hemorragia gastrointestinal e coagulação intravascular disseminada. Os autores destes estudos consideraram que o aumento das aminotransferases se devia à sua transferência do interior para o exterior dos hepatócitos devido à lesão destes. Assim, aferiram o nível de AST mitocondrial, uma subfracção do AST tida como indicador de lesão hepática. No estudo de Furuta et al (1998) este valor estava elevado, o que apontava para lesão hepática na paciente. Uma outra hipótese colocada por Wada et al (1987) é a de que a deficiência de selénio possa conduzir a insuficiência hepática por redução da actividade da glutathione peroxidase, que é uma enzima importante para a estabilização da membrana

celular nos hepatócitos. Os níveis de selénio e glutathiona peroxidase foram aferidos na paciente do estudo de Furuta et al (1998), verificando-se que estavam dentro dos limites normais. Com estes resultados não se pode concluir sobre a validade destas hipóteses, sendo necessário realizar mais estudos que comprovem ou afastem estas suposições.

Mais recentemente outra suposição colocada foi de que a lesão hepática poderia ser causada por um processo de autofagia.

Ratou et al (2008) fizeram um estudo com 12 pacientes anorécticas com insuficiência hepática, cuja única causa identificável para a sua patologia hepática era a AN, com recurso à biopsia de fígado para tentar descobrir qual o mecanismo subjacente. Com os resultados das biopsias os autores concluíram que as lesões hepáticas são fruto de um processo agudo e não crónico pois nenhuma das pacientes apresentava evidências clínicas ou morfológicas de doença hepática crónica, sendo ainda mais significativo o facto de que a função hepática das pacientes rapidamente voltava ao normal quando eram alimentadas.

Uma hipótese posta pelos autores para explicar a causa destas alterações foi a necrose hepática por hepatite hipoxémica. Porém, as biopsias não a confirmaram porque não mostravam qualquer necrose ou congestão centrilobular significativa, que são os achados típicos da hepatite hipoxémica, nem existiam quaisquer áreas de hipoecogenicidade na ecografia e a ecografia com Doppler das artéria e veias hepáticas e veia porta mostrava um fluxo normal.

Como não foram encontrados quaisquer sinais de necrose ou mesmo apoptose nas biopsias hepáticas, os autores especularam poder ser a autofagia o mecanismo responsável pelo dano hepático em pacientes anorécticas. Curiosamente, foram encontrados em algumas amostras de biopsia sinais característicos de morte celular por autofagia, como a presença de numerosos autofagossomas e de ATG5 (*AuTophyGy-related*), uma proteína chave para a formação dos autofagossomas, nos hepatócitos. Também, de acordo com Yu et al (2004), durante a morte celular por autofagia há uma alteração da permeabilidade da membrana celular, sendo que um aumento da permeabilidade da membrana dos hepatócitos poderia explicar, pelo menos em

parte, o contraste entre o marcado aumento do nível de aminotransferases nas pacientes e a ausência de extensa necrose dos hepatócitos ao exame histológico. Outro dado observado foi uma ligeira dilatação do retículo endoplasmático nos hepatócitos, o que sugere a presença de algum stress do retículo. Isto é causado pela malnutrição extrema e pode ser um factor capaz de despoletar a morte celular por autofagia, de acordo com Schroder et al (2005) e Yorimitsu et al (2006).

Assim, os autores concluíram que a autofagia pode causar disfunção hepática severa, mesmo sem muita morte celular dos hepatócitos. Contudo, os autores consideram haver outros mecanismos envolvidos, além da autofagia, neste processo.

Em conclusão, a anorexia nervosa é uma hipótese diagnóstica que tem que ser sempre considerada em indivíduos com alterações e falência hepáticas agudas de etiologia não esclarecida (após terem sido descartadas causas prováveis como vírus, doença auto-imune, drogas ou tóxicos...). Estabelecer esta ligação é de suma importância porque verificou-se que a correcção dos factores associados a esta patologia (malnutrição, desidratação, baixo peso, etc) pode facilmente reverter as alterações hepáticas.

Adicionalmente, e uma vez que foi verificado que as alterações nas enzimas hepáticas são a anormalidade mais significativa nos exames laboratoriais de rotina dos pacientes anorécticos, é correcto considerar a elevação das aminotransferases como um dos melhores e mais simples marcadores de um desarranjo crítico do estado metabólico destes pacientes. Então, é importante monitorizar as enzimas de lise e colestase hepática de forma regular nestes pacientes de risco para se poder detectar atempadamente estas alterações e evitar a falência multiorgânica.

A causa de falência hepática aguda nos pacientes com anorexia nervosa é multifactorial (esteatose hepática não alcoólica, hipoperfusão hepática aguda, autofagia, etc), tal como é descrito nos diferentes estudos apresentados, e ainda não está claramente estabelecida.

Após o que foi descrito, considera-se que a anorexia nervosa com severa malnutrição deve ser acrescentada à lista de condições capazes de causar disfunção e insuficiência hepática aguda.

Referências Bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics (2003). Identifying and treating eating disorders. *Pediatrics* 111 (No.1): 204-210.
2. American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC.
3. American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders (2000). Practice guidelines for the treatment of patients with eating disorders (revision). *Am J Psychiatry* 157: 1-39.
4. Assumpção CL & Cabral MD (2002). Complicações clínicas da anorexia nervosa e bulimia nervosa. *Rev Bras Psiquiatr* 24 (Supl III): 29-33.
5. Carmo I, Reis D, Varandas P, Bouça D, Padre-Santo D, Neves A, André I, Sampaio D, Galvo-Teles A (1999). Epidemiologia da anorexia nervosa: prevalência da anorexia nervosa em adolescentes do sexo feminino nos distritos de Lisboa e Setúbal. *Acta Médica Portuguesa* 12:301-316.
6. De Caprio C, Alfano A, Senatore I, Zarrella L, Pasanisi F, Contaldo F (2006). Severe acute liver damage in anorexia nervosa: two case reports. *Nutrition* 22:572-575.
7. Di Pascoli L, Lion A, Milazzo D, Caregaro L (2004). Acute liver damage in Anorexia Nervosa. *Int J Eat Disord* 36:114-117.
8. Dunker KL, Philippi ST (2003). Hábitos e comportamentos alimentares de adolescents com sintomas de anorexia nervosa. *Rev Nutr* 16(1):51-60.
9. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, Buchman AL (2000) Metabolic and nutritional consideration in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 32: 3-10.
10. Fong HF, DiVasta AD, DiFabio D, Ringelheim J, Jonas MM, Gordon CM (2008). Prevalence and predictors of abnormal liver enzymes in young women with anorexia nervosa. *J Pediatr* 153:247-253.
11. Furuta S, Ozawa Y, Maejima K, Tashiro H, Kitahora T, Hasegawa K, Kuroda S, Ikuta N (1999). Anorexia Nervosa with severe liver dysfunction and subsequent critical complications. *Internal Medicine* 38 (No. 7): 575-579.
12. Jones SC, Pieri LF, Losowsky MS (1999). Abnormalities of liver function in severe Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Rev* 7:28-36.
13. Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 136:734-8.

14. Machado BC, Gonçalves S, Machado PP (2003). A two stage epidemiological study of eating disorders in Portugal. Poster apresentado ao Encontro da Eating Disorders Research Society, Ravello, Itália.
15. Machado PPP, Soares I, Sampaio D, Torres AR, Gouvei JP, Oliveira CV (2004). Perturbações alimentares em Portugal: padrões de utilização dos serviços. Revista de informação e divulgação científica do NDCA 1:1-8.
16. Mickley D, Greenfeld D, Quinlan DM, Roloff P, Zwas F (1996). Abnormal liver enzymes in outpatients with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders* 20 (No. 3): 325-329.
17. Miller K, Grinspoon S, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A (2005). Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 165:561-6.
18. Mine T, Ogala E, Kumano H, Kuboki T, Suematsu H (1991) Liver dysfunction in anorexia nervosa. Reports of the anorexia nervosa study group sponsored by The Japanese Ministry of Health and Welfare: 129-131.
19. Ministry of Health, Labor and Welfare (2005). Dietary reference intakes for Japanese. Dai-ichi Shuppan.
20. Misra M, Aggarwal A, Miller KK, Almazan C, Worley M, Soyka LA, Herzog DB, Klibanski A (2004). Effects of anorexia nervosa on clinical, hematologic, biochemical and bone density parameters in community-dwelling adolescent girls. *Pediatrics* 114 (No. 6): 1574-1583.
21. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. (2003). Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 37: 909-16.
22. Ozawa Y, Shimizu T, Shishiba Y (1998). Elevation of serum aminotransferase as a sign of multiorgan-disorders in severely emaciated Anorexia Nervosa. *Internal Medicine* 37 (No.1): 32-39.
23. Pagano C, Soardo G, Esposito W, Fallo F, Basan L, Donnini D, et al (2005). Plasma adiponectin is decreased in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol* 152:113-8.
24. Ratou PE, Cazals-Hatem D, Moreau R, Francoz C, Feldmann G, Lebrech D, Ogier-Denis E, Bedossa P, Valla D, Durand F (2008) Acute liver cell damage in patients with Anorexia Nervosa: a possible role of starvation-induced hepatocyte autophagy. *Gastroenterology* 135:840-848.
25. Rivera-Nieves J, Kozaiwa K, Parrish CR, Iezzoni J, Berg CL (2000). Marked transaminase elevation in Anorexia Nervosa. *Digestive Diseases and Sciences* 45 (No. 10):1959-1963.

26. Saito T, Tojo K, Miyashita Y, Tominaga M, Masai A, Tajima N (2008). Acute liver damage and subsequent hypophosphatemia in malnourished patients: case reports and review of literature. *Int J Eat Disord* 41:188-192.
27. Schroder M, Kaufman RJ (2005). The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 74:739-789.
28. Steinhausen HC (2002). The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 159:1284-1293.
29. Tagami T, Satoh N, Usui T, Yamada K, Shimatsu A, Kuzuya H (2004). Adiponectin in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1833-7.
30. Tajiri K, Shimizu Y, Nakayama Y, et al (2003). A clinical analysis of liver injury in patients with Anorexia Nervosa. *Kanzo* 44 (suppl 3): A548.
31. Tsukamoto M, Tanaka A, Arai M, Ishii N, Ohta D, Horiki N, Fujita Y (2008) Hepatocellular injuries observed in patients with an eating disorder prior to nutritional treatment. *Inter Med* 47:1447-1450.
32. Wada S (1987) research and clinical statement about microdose-elements. *The Japanese Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 9:507-528.
33. Yorimitsu T, Nair U, Yang Z, et al (2006) Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy. *J Biol Chem* 281:30299-30304.
34. Yu L, Alva A, Su H, et al (2004) Regulation of an ATG7-beclin 1 program of autophagic cell death by caspase-8. *Science* 304:1500-1502.