

ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА И ТРИГЕРИ ЗА ОТКЛЮЧВАНЕ НА АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА

Д-р Габриела Гачева, Д-р Александра Стефанова

Медицински Университет – Варна и УМБАЛ „Света Марина“ Варна,

Клиника по детско-юношеска психиатрия

Резюме: Анорексия нервоза (АН) е комплексно психично разстройство с мултифакторна етиология, включваща генетични, невробиологични, психологически, фамилни и социокултурни компоненти. Съвременните геномни асоциативни проучвания (GWAS) идентифицират значими генетични локуси, допринасящи за АН, като разкриват споделена наследственост с други психиатрични и метаболитни състояния. Невробиологичните данни показват дисфункции в допаминергичните, серотонинергичните и норадренергичните пътища, които влияят върху системите за възнаграждение, регулацията на апетита и тревожността. Нарушенията в нивата на неuropeптиди като грелин, лептин и неuropeптид Y подчертават биологичните основи на АН и връзката ѝ с хранителните навици. Семейните и средови фактори, включително родителски нагласи, стрес и социален натиск, играят ключова роля за възникването и поддържането на нарушеното хранително поведение. Изследването идентифицира специфични и неспецифични тригери за дебюта на АН – възприемане на идеала за слабо тяло, стремеж към „здравословно“ хранене, натиск за постижения в спортни дейности и негативни коментари, свързани с теглото. Тези фактори често взаимодействат с индивидуални уязвимости и водят до дълготрайни нарушения в хранителното поведение и телесния образ. Предложеният мултидименсионален модел подчертава взаимодействието между биологична предразположеност, влияние на средата и когнитивно-емоционална регулация. Ранното разпознаване и адресиране на тези тригери чрез интервенции и психообразование може значително да подобри превенцията и лечението на АН. Необходими са допълнителни културно специфични изследвания за по-задълбочено разбиране на социокултурните детерминанти на разстройството.

Ключови думи: анорексия нервоза, етиология, патогенеза, генетика, невробиология, тригери, хранителни разстройства

ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND TRIGGERS FOR THE ONSET OF ANOREXIA NERVOSA

Dr. Gabriela Gacheva MD, Dr. Aleksandra Stefanova MD

*Medical University „P. Stoyanov“ – Varna and University Hospital „St. Marina“ –
Varna, Child and Adolescent Psychiatric Clinic*

Resume: *Anorexia nervosa (AN) is a complex psychiatric disorder with multifactorial etiology involving genetic, neurobiological, psychological, familial, and sociocultural components. Recent genome-wide association studies (GWAS) have identified significant genetic loci contributing to AN, revealing shared heritability with other psychiatric conditions and metabolic traits. Neurobiological findings indicate dysfunctions in dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic pathways, which influence reward processing, appetite regulation, and anxiety. Alterations in neuropeptides such as ghrelin, leptin, and neuropeptide Y further highlight the biological underpinnings of AN and its interaction with nutritional states. Family and environmental factors, including parental attitudes, stress, and sociocultural pressures, play critical roles in the onset and maintenance of disordered eating behaviors. The study also identifies specific and non-specific triggers leading to AN onset, such as internalization of thin-ideal body image, health-oriented dietary restrictions, athletic performance pressure, and weight-related teasing. These triggers often interact with individual vulnerabilities, contributing to maladaptive eating behaviors and distorted body image. The multidimensional model proposed emphasizes the interplay between biological predisposition, environmental exposure, and cognitive-emotional regulation. Recognizing and addressing these triggers through early intervention and psychoeducation could significantly improve prevention and treatment outcomes. Further cross-cultural research is necessary to understand the specific sociocultural determinants of AN and to develop tailored preventive strategies.*

Keywords: *anorexia nervosa, etiology, pathogenesis, genetics, neurobiology, triggers, eating disorders*

Хранителните разстройства са хетерогенна група психиатрични заболявания, чиито дебют в повечето от случаите е в юношеската възраст (К. Halmi, 2005). Наличните медицински данни сочат, че развитието им е резултат от комплексни взаимодействия между психологични, биологични, семейни, средови, генетични и социални фактори. (К. Campbell and R. Peebles, 2014; S. Mazzeo and C. Bulik, 2009;

R.Striegel-Moore and F. Cachelin, 2001). Съществува известна информация относно идентифицирането, приноса и значимостта на тези фактори. Въпреки това, до този момент на практика не са напълно известни всички фактори (етиологични, патогенетични и рискови), тяхното взаимодействие и промяната на относителното им влияние в хода на биологичното и психологично развитие и формиране на симптомите на хранителните разстройства при всеки индивидуален случай (Ch. Fairburn and S. Gowers, 2008).

Както генетичните фактори, така и влиянието на семейната среда повлияват риска от развиване на хранително разстройство. Големи интернационални проучвания са довели до по-добро разбиране на генетичната основа на Анорексия нервоза. Хранителните разстройства са асоциирани с генетичен профил, споделен с редица други психиатрични заболявания. Асоциацията с антропометричния и метаболитния генетичен профил, обаче, е уникален аспект на генетичния риск за хранителни разстройства. Интересно е, че соматичният профил показва различия сред различните видове хранителни разстройства. Факторите на средата в семейния контекст варират от неспецифични стресови събития и специфични напрежения, свързани със стигма относно телесното тегло или “fat talk” (разговори относно затлъстяване), до влияние от типа на хранително поведение. Критични стадии на развитие като пубертета увеличават риска от хранително разстройство, вероятно чрез взаимодействия с генетичната и семейната среда (S. Bektas, et al., 2024).

Развитието на анорексия и булимия нервоза най-добре се представя с мултидименсионален подход, според който тези нарушения започват с диетично поведение. Предшестващите и съпътстващи условия като социални и културни влияния, семейна среда, психологически или личностни характеристики и биологични уязвимости оказват влияние върху поведението и диетата, за да се развие клинично значимо хранително нарушение (Петров, П. М., 2022).

Някои фактори биха могли да бъдат релевантни в рамките на семейната среда, като например генетика, стрес (общ или свързан със стигма относно теглото или храненето), или устойчивост чрез интерперсонална подкрепа (виж таблица 1).

• Генетични фактори

Известно е, че има по-голяма болестност от хранителни разстройства в рамките на семейства, което предполага, че генетичните фактори имат роля в уязвимостта или устойчивостта към развитие на хранително разстройство (K. Kendler et al., 2021).

Разкриването на генетичния принос към риска за развитие на хранително разстройство е бързо развиваща се област на изследване. Геномните асоциативни проучвания (Genome-wide Association Studies - GWAS) за Анорексия нервоза от Работната група за нарушения в храненето на Психиатричния Консорциум по Геномика (Psychiatric Genomics Consortium - PGC-ED) стават по-информативни с времето. PGC-ED работи в повече от 38 страни в 13 групи с различни интереси в областта на психиатричната генетика, включително и хранителни разстройства (<https://www.med.unc.edu/pgc/>). Те показват, че единично-нуклеотидните полиморфизми (Single Nucleotide Polymorphisms - SNPs) обясняват ~ 11–17% от наследствеността на анорексия нервоза (H.J. Watson et al., 2021). Най-скорошното публикувано изследване (H.J. Watson et al., 2019) с обем на извадката ($n = 16\,992$ случая на анорексия нервоза и 55 525 контроли) идентифицира осем геномни асоциативни значими локуса. Изненадващо, генетичните корелационни модели показват силна асоциация с психиатрични и метаболитни/антропометрични характеристики. Освен това, соматичният профил се различава в целия спектър на нарушенията в храненето. Анорексия нервоза е свързана с по-нисък ИМТ, докато пристъпното преяждане има обратния профил (C. Hübel et al., 2021) и анорексия нервоза има профил, който се припокрива с подобрена инсулинова чувствителност, докато клинично нарушението при пристъпното преяждане е свързано с обратното, а именно с инсулинова резистентност (A. Pyas et al., 2019). При полиморфизма на отделните нуклеотиди (SNP – Single nucleotide polymorphism) най-висок резултат е отчетен в EBBB3 гена, като този полиморфизъм се свързва и с други заболявания, като ревматоиден артрит, диабет тип 1, астма, витилиго и др.

Резултатите от проведено през 2017 изследване чрез статистически метод LDSC (Linkage Disequilibrium Score Regression) показват позитивна генетична корелация на анорексия нервоза с невротизъм, шизофрения, образователни постижения, риск за други психични заболявания и HDL холестерол (L. Duncan et al, 2017).

Други кохортни изследвания предполагат, че фактори на развитието като пубертета и свързаната с него промяна в профила на гонадотропните хормони биха могли да взаимодействат с генетичната уязвимост и да увеличат риска от хранително разстройство (S.M. O'Connor et al., 2020). Това би могло да обясни половите разлики в заболяемостта (K.M. Culbert et al., 2021).

Таблица 1. Фамилни фактори, повлияващи риска от развитие на хранително разстройство (S. Bektas, et al., 2024).

Анорексия нервоза	Булимия нервоза	Хранителни разстройства
<i>Полигенни корелации</i>		
По-нисък ИТМ	По-висок ИТМ	
Инсулинова чувствителност	Инсулинова резистентност	
Обсесивно-компулсивно разстройство (ОКР)	Хипертинетично разстройство на поведението	
<i>Перинатални фактори</i>		
По-зряла майчина възраст	Майчин стрес по време на бременността	
<i>Общи неблагоприятни обстоятелства в периода на детството</i>		
		Емоционално negliжиране
		Тормоз и насилие
		Прекомерна майчина загриженост
<i>Специфични стресори, свързани с хранене и тегло</i>		
Избирателност при хранене / капризен апетит	Преяждане в периода на детството	Стигматизация на телесното тегло
		Негативни коментари и критика по отношение на хранителни навици и тегло
		Разговори относно затлъстяване
<i>Родителско поведение, свързано с храна и хранене</i>		
		Принудителен подход при хранене

Проучванията сред клинична извадка при анорексия нервоза показват конкордантност близо 55% при монозиготни близнаци и 5% при дизиготни, докато при булимия нервоза тези стойности са съответно 35% и 30% (C. Bulik et al, 2000) (C. Fairburn et al, 1999). Това предполага висока роля на наследствените фактори при

анорексия, но не и при булимия. Проучванията при близнаци оценяват влиянието на наследствените фактори при анорексия нервоза на 56%, заедно с влиянието на споделените фактори на околната среда – 5% и несподелените фактори на околната среда при близнаците – 38% (C. Bulik et al, 2006). Тези данни се потвърждават и в други проучвания и създават генетичната диатеза на анорексия.

Въпреки че проучванията при семейства и близнаци показват достатъчно доказателства за ролята на генетичните фактори при анорексия нервоза, тези методи не могат да идентифицират въвлечените рискови генетични варианти. С цел да се идентифицират рисковите гени за анорексия нервоза в молекулярната генетика са използвани техники, включващи изследвания на свързани гени и изследвания на кандидат гени. Проучванията показват, че серотониновата невромедиация може би играе важна роля в патофизиологията на хранителните разстройства, тъй като серотонинът участва в регулацията на апетита и хранителното поведение. Нарушенията в допаминергичната функция също могат да допринесат за възникване на симптоми, свързани с анорексия нервоза. Отвращението от храната, загубата на тегло, хиперактивността, менструалните нарушения, нарушената представа за собственото тяло и натрапливото поведение се свързват с повишена допаминергична активност (W. Kaye, 2008).

Фамилни изследвания съответстват на резултатите от GWAS изследванията, които показват, че членове на семействата на хора с Анорексия нервоза в Швеция от 1932 до 1995 са имали по-нисък ИТМ (K. Kendler et al., 2021). Това проучване също съобщава за фамилен генетичен риск за единадесет психиатрични заболявания (депресия, афективни разстройства, ОКР, аутистичен спектър, хиперкинетично разстройство на поведението, зависимости към психоактивни вещества, шизофрения) и открива, че членове на семейството на хора с анорексия нервоза имат повишен риск от заболявания, свързани с компулсивност (ОКР и АН) (K. Kendler et al., 2021).

Няколко проучвания са изследвали подлежащи когнитивни черти като ригидност, приспособимост и фокус към детайлите (S. Miles et al., 2022), емоционални и интероцептивни черти сред членовете на семейството (A. Phillipou et al., 2022). Те биха могли да представляват ендотипи, които увеличават уязвимостта за развитие на хранително разстройство. Интересно е, че хората с анорексия нервоза и техните близки роднини имат по-високи нива на позитивни емоции след физически упражнения (L. di Lodovico et al., 2021). Това би могло да обясни необичайната асоциация със завишения стремеж към тренировки в ситуация на гладуване, което е

една от характеристиките на анорексия нервоза. Така, многото аспекти на разнообразния клиничен профил на хранителните разстройства може да възниква в резултат от генетични влияния върху темпераментни, поведенчески и соматични характеристики, които биха могли да се проявяват в различни фази на развитието като началото на пубертетните промени и промяна в социалния контекст, свързан с навлизането в по-зряла възраст.

• Невробиологични фактори

Анорексия нервоза има специфично за периода на развитие начало, което подсказва частично биологична етиология. По-добро разбиране за биологичната и невробиологичната етиология на заболяването е необходимо с оглед насочване към нови терапии и идентифициране на лицата в риск от развитие на това хранително разстройство.

Скорошните изследвания върху мозъка при юноши и възрастни с анорексия нервоза са използвали по-големи извадки в сравнение с по-ранните изследвания и задачи, които тестват конкретни мозъчни вериги. Тези изследвания са довели до по-категорични резултати и са допринесли за разширяване на разбирането за развитието на подлежащите биологични механизми и поддържането на анорексия нервоза. Понастоящем е признато, че недोхранването и обезводняването водят до динамични промени в структурата на мозъка, които се нормализират при възстановяване на теглото. Функционални образни изследвания на мозъка и поведенчески проучвания са показали мозъчни вериги, свързани с ученето, които биха могли да допринесат за ограничаването на храната при анорексия нервоза. Най-забележителното е, че тези вериги включват стриатални, инсуларни и фронтални кортикални области, които управляват поучаването от награда и наказание, както и заучаването на навици. Нарушения в тези вериги могат да доведат до порочен кръг, който затруднява възстановяването. Други изследвания са започнали да изучават невробиологията на интероцепцията или социалните взаимодействия и дали свързаността между различни области на мозъка е променена при анорексия нервоза. Всички тези проучвания допълват по-ранните изследвания, които са показали аномалии в невротрансмитерите при анорексия нервоза и са помогнали за разработване на модели за различна невробиология, която стои в основата на анорексия нервоза (G. Frank et al., 2019).

Поради ниската болестност от анорексия нервоза проспективните изследвания често са твърде сложни за изпълнение; следователно научната литература относно

рисковите фактори за АН често е ограничена до ретроспективни изследвания, със своето присъщо отклонение (M. Anderluh, 2009).

Много от невробиологичните явления, които ще бъдат разгледани, са налични преморбидно, като биват усилвани под влияние на недोхранването и се връщат към предишните си нива след възстановяване (A. Wagner et al., 2006). Съществуват обещаващи насоки за научни изследвания по отношение на допаминовите (W.H. Kaye, 2008), серотониновите (D. Grice et al, 2008) и норадренергичните пътища (K. Nunn et Al., 2012), както и на дисрегулациите във функцията на апетита, генетичните и епигенетичните приноси (E. Tenconi et al., 2015) (R. Urwin et al., 2005), гонадотропните хормони [42] и отклоненията в мозъчната активност (W.H. Kaye, 2009).

• Допамин

Допаминът има централна роля в определянето на хранителното поведение, мотивацията, подкрепящото поведение и процеса на възнаграждение, както при първично, така и при вторично подкрепление, каквато се явява и храната (S. McClure et al, 2003) (J. O'Doherty, 2004) (W. Schultz, 2004). Допаминергичната система модулира възнаграждението и афекта, като отклонения в нея се асоциират с натрапливи или ритуалистични поведения, подобни на ритуалите на хранене, наблюдавани при пациенти с анорексия нервоза (W.H. Kaye, 2008).

Няколко научни изследвания са показали промяна в допаминовата система в стриатума при лица, които са се възстановили от АН. (A. Bergen, 2005) (H. Friederichet al, 2006) (W. Kaye, 2008). Приемът на добре овкусена храна, особено на такава с високо съдържание на захар, може да предизвика освобождаване на допамин в индивиди, които не страдат от АН, като този процес е подобен на освобождаването на допамин при амфетаминова употреба и често се асоциира с чувство на еуфория (N. Avena, 2012). Въпреки това, при пациенти, които са се възстановили от анорексия нервоза, амфетаминовата употреба активира очакваното освобождаване на допамин, но то бива преживявано като силно неприятно и предизвикващо тревожност (U. Bailer et al, 2012). Ако приемем спекулативно, че приемът на вкусна храна при пациенти страдащи от анорексия нервоза предизвиква подобен процес и преживяване, това частично би дало обяснение на хранително поведение – гладуване, което да намали неприятното изживяване и тревожността. Процесът на възнаграждение изглежда е променен при

индивиди, страдащи от Анорексия нервоза, дори и в ситуации, които не включват хранителни или свързани с телото тригери.

Проведени са множество изследвания с Позитронно емисионен томограф и подходящ лиганд (^{11}C raslopride) и функционален ЯМР, които показват възможността за ниска интрасинаптична концентрация на допамин в антеро-вентралния стриатум или повишаване на гъстотата на D2/D3 рецепторите, което води до намалена възможност за разграничаване на позитивната или негативната стойност на стимулите в процеса на възнаграждение (W.H. Kaye, 2005). Сред лицата, които са се възстановили от АН, концентрациите на допаминовите метаболити в спиналната течност остават изчерпани години след заболяването (W.H. Kaye et al., 1999). Свързването на допамин 2 и 3 (D2/D3) рецепторите във вентралния стриатум при лицата, възстановили се от АН, вероятно е в резултат на компенсация на този дефицит (G. Frank et al., 2005). Това подсказва за допаминергична роля в насърчаването на загуба на тегло, което може да бъде възстановено с помощта на медикаменти, действащи върху допаминовата система.

• Серотонин

Серотониновата (5-HT) дисфункция вероятно е биологичен маркер за Анорексия нервоза. Серотонинът като невротрансмитер повлиява регулацията на настроението и апетита (W. Kaye, 2008). Мета анализ от 2011 година доказва, че носителството на алел „S” на полиморфизма 5-HTTLPR на гена на серотониновия транспортер е прогностично за хранителни разстройства, в частност за Анорексия (R. Calati et al. 2011).

Генът, кодиращ серотониновия транспортер (5-HTT), повлиява пресинаптичния неврон, като той преустановява серотониновата активност в синапса и връща серотонина обратно в него. 5-HTT е кодиран от ген в хромозома 17 и 5-HTTLPR полиморфизмът на този ген има най-голямо влияние върху поведението. Носителството на алела „S” намалява наличността на 5-HTT, което води до дисфория.

Всяко лечение, което повишава вътресинаптичния серотонин или активира серотониновите рецептори, би редуцирало апетита и приема на храна, докато лечение, което редуцира трансмисията или блокира рецептори, би промотирало наддаването на тегло (U. Bailer et al. 2011). Ограничаването на калорийния внос има огромно влияние върху наличността на серотонин в мозъка (W. Kaye, 2008).

Триптофан е една от 20 есенциални аминокиселини и може да бъде усвоена единствено чрез калориен внос, особено въглехидратен такъв (C. Marcus, 2008). Чрез

серия от химични процеси триптофанът се превръща в серотонин. Рестриктивните диети ограничават количеството триптофан (оттам и количеството серотонин), с което разполага мозъка (K. Kiezebrink et al., 2010). В допълнение, рестриктивната диета намалява синтеза на серотонинови рецептори и плътността на серотонинови транспортери, което води до свръхчувствителност към серотонин в постсинаптичните рецептори (D. Haleem, 2008). Не е изненадващо, че пациентите в активната фаза на заболяването имат занижени концентрации на 5-НТ метаболита 5-НІАА в церебралната спинална течност (U. Bailer et al. 2011). Лица, страдащи от Анорексия нервоза, преморбидно съобщават за високи нива на тревожност, дисфория и натрапливости, които са асоциирани с високи нива на серотонин в синапса (W. Kaye et. al, 2009).

Спазването на диета всъщност регулира серотонина в синапса. В краткосрочен план редуцията на серотонин води до анксиолитичен ефект при хората, които ограничават калорийния внос (W. Kaye, 2008). Този ефект би могъл да обясни защо лицата с АН се придържат така решително към своите рестриктивни поведения - тези поведения неволно понижават подлежащата тревожност. Серотониновата система включва поне 14 различни рецептора. 5-НТ1А и 5-НТ2А рецепторите изглежда имат най-голямо влияние в патогенезата на АН (U. Bailer et al. 2011). 5-НТ1А рецепторът вероятно има роля в ефикасността на селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs), които са ефективни при лечение на депресия и тревожност (A. Cipriani, 2010) (P. Cuijpers et al., 2009). Докато гладуването редуцира 5-НТ в мозъка, свръхактивният 5-НТ1А рецептор продължава да инхибира серотониновата трансмисия. Комбинацията от тези процеси е толкова мощна, че SSRIs упражняват минимален ефект върху увеличаването на интрасинаптичния серотонин и не успяват да доведат до облекчаване на симптомите при лицата с АН (U. Bailer and W. Kaye, 2011). При Анорексия нервоза SSRIs не успяват да десенситизират 5-НТ1А рецепторите, които инхибират пресинаптичния серотонин.

Посредством използване на нови образни технологии като ПЕТ (Позитронно емисионен томограф) с прилагане на селективни невротрансмитерни лиганди е изследван постсинаптичният 5-НТ_{2А} рецептор. Последният е под специално внимание, тъй като активността му е асоциирана с влияние върху два от значимите симптоми на анорексия нервоза: уменията за разрешаване на проблеми (problem solving abilities) и изопачената представа за формата на собственото тяло (U. Bailer et al, 2004) (G. Frank et al, 2002).

Намалено захващане на 5-HT_{2A} рецептори е отчетено в няколко мозъчни дяла, особено в темпоралните области и цингулата. Дисфункция в тези области би могла да бъде свързана с неефективни умения за разрешаване на проблеми при лицата с АН (K. Klump et al., 2000). Последните изглежда не могат да се поучат от грешките си, но упорито и натрапливо използват същите стратегии, въпреки лошите резултати.

По отношение на изопачената представа за формата на собственото тяло, което е характерно за пациентите с АН, се смята, че е свързана с нарушения в лявата париедална област (U. Bailer et al, 2004). Лезии в дясната париедална област се асоциират с negliжиране, което теоретично се свързва с изопачаване на образа за собственото тяло, особено когато тази информация е кодирана в париедалните области на всяка хемисфера (U. Bailer and W. Kaye, 2011). Активността на 5-HT_{2A} рецепторите остава с нарушена регулация дори 1 година след постигане на нормално тегло и редовна менструация. Продължителна дисрегулация на тези рецептори би могла да е частично отговорна за липсата на ефикасност на SSRI при лечението на Анорексия нервоза, независимо от фазата на заболяването. (K Holtkamp et al, 2005).

В допълнение, серотонергичната дисфункция е често срещана и при други психични заболявания, особено при някои, които често са коморбидни с анорексия нервоза, като например депресивно разстройство или тревожни разстройства (L. Tremblay et al, 2005) (M. Stein et al, 2007). Въпреки че нарушенията във функционирането на серотониновата невротрансмисия се срещат при всички тези заболявания, при различните разстройства са доказани различни модели на молекулярно и невронално ниво, като например различното захващане на различните серотонинови рецептори (M. Phillips et al, 2003) (A. Neumeister et al, 2004) (Z. Bhagwagar et al, 2004) (P. Sargent et al, 2000).

Проучванията от последните години предполагат, че взаимодействието между серотониновата и допаминовата активност е отговорно за възникването и поддържането на хранителната патология при анорексия нервоза. Това взаимодействие до момента не е добре изяснено, но дава насока за бъдещи фармакологични интервенции при Анорексия нервоза (U. Bailer and W. Kaye, 2011).

• Норадреналин

На основание на цитираните вече проучвания за серотонинергична и допаминергична дисфункция при индивиди с активна Анорексия нервоза, такива възстановили се от заболяването и членовете на техните семейства, които не страдат от

хранителни разстройства, можем спокойно да обобщим, че невротрансмитерната активност е абнормна по време на преморбида, активната фаза и възстановяването от анорексия нервоза. Нарушения в серотонинергичните и допаминергичните пътища биха могли да обуславят някои, но не всички корови симптоми на заболяването (W. Kaye, 2008) (W. Kaye et al, 2009).

Анормалното норадренергично функциониране и абнормната активност на инсулата биха могли да обяснят сериозните трудности, които изпитват пациентите с анорексия нервоза с контрола на емоциите и критичността, както и обърквания състояния като алекситимия, променени болкови усещания и други.

Норадреналинът е невротрансмитер, който изпълнява множество функции в тялото и мозъка, включително регулация на симпатиковата система, тревожността и церебралното кръвообращение (E. Isingrini et al, 2016). Нивата на норепинефрините са завишени преморбидно при Анорексия нервоза, но изглежда са редуцирани в плазмата и цереброспиналната течност в активната фаза и след възстановяване от заболяването (W. Kaye et al, 1985) (W. Kaye et al, 1984) (R. Urwin et al, 2002). Преморбидно завишените нива на норадреналин водят до повишена симпатикова възбуда и тревожност (K. Nunn et al, 2012). Сред пациентите с анорексия нервоза, тази тревожност често е фокусирана върху притеснения, свързани с храна и телесно тегло, въпреки че присъщо високите нива на характеристиките перфекционизъм и невротизъм могат да бъдат изяви в други области на постижения като академични успехи или спорт (N. Zucker et al, 2011). Тъй като тази тревожност е свързана с изобилие от норадреналин, спазването на диети в ранните стадии на АН противодейства като изчерпва прекурсорите на норадреналин в мозъка, които обикновено се внасят чрез храната (K. Nunn et al, 2012). Спазването на диета се поддържа след това чрез негативно поощряване (negative reinforcement), което води редукция на телесното тегло и затвърждаване на симптомите на АН (A. Higgins, 2019).

- **Грелин**

Грелинът е пептид, основен регулатор на апетита и приема на храна сред всички видове. Отделя се от ендокринните клетки на стомаха и действа върху хипоталамуса с цел увеличаване на храненето (H. Chen et al, 2004). Грелинът е единственият известен периферно произведен и централно действащ пептиден хормон, който стимулира приема на храна и стомашния мотилитет. LEAP-2, който е скоро открит антагонист на

грелина, изглежда е завишен при затлъстяване и има обратно действие на стимулиращия апетита грелин.

През 2001 за първи път е отбелязана значителна разлика в нивата на грелин при пациенти с анорексия нервоза спрямо здрава контролна група в сходни възрастови групи. При пациенти с анорексия нервоза в активната фаза на заболяването плазмените нива на грелин са високи спрямо контроли и се нормализират постепенно с възстановяването на телесното тегло (B. Otto et al, 2001).

Геномни асоциативни проучвания (GWAS) демонстрират взаимовръзка между полиморфизми в гена за грелин (R. Dardennes et al, 2010) и гена за ензима, който го ацитилира (GOAT) (T. Müller et al, 2011), както и в заболяемостта от Анорексия нервоза (R. Dardennes et al, 2010), насочвайки в посока грелин-свързана генетична компонента на АН.

Проучване от 2023 година показва, че грелин/LEAP-2 системата не е регулирана спрямо хранителния статус при Анорексия нервоза, какъвто е случаят при физиологичната адаптация към ограничения прием на храна. Резултати от лонгитудинално проучване за ремисията при АН показват, че промените на концентрациите на LEAP-2 по време на храненето предлагат нови разбирания за резултата от наддаването на тегло при АН – редуцирането на концентрациите на LEAP-2 успешно е прогнозирано негативен резултат (например нестабилно наддаване на тегло) в 80% от случаите (C. Tezenas du Montcel et al., 2023).

Важно е да се отбележи, че екзогенният грелин (чрез повишаване на нивата на грелин до супрафизиологични стойности) или агонистите на грелиновите рецепторите биха могли да подобрят хода на анорексия нервоза като стимулират апетита и намаляват стомашния дискомфорт, което води до увеличаване на енергийния прием и телесното тегло (M. Hotta et al, 2012) (M. Hotta et al, 2009) (P. Fazeli et al, 2018) (M. Schalla and A. Stengel, 2018).

• Лептин и Невропептид Y

Невропептидът Y и лептин са част от химичните субстанции, регулиращи чувствата на глад и ситост. Невропептид Y играе основна роля в регулацията на енергийната хомеостаза на организма, хранителните навици, сексуалните и репродуктивните функции. Концентрацията на невропептид Y нараства по време на глад и намалява след нахранване. При Анорексия нервоза концентрацията на невропептид Y се увеличава и по този начин намалява екскрецията на гонадолиберини

и гонадотропини. Лептинът повлиява чувството на глад и има отношение към нарушенията в менструалния цикъл. Известно е, че повишените концентрации на лептин, при съпътстващо увеличаване на мастната тъкан, са основен фактор, повлияващ пубертета и възстановяването на нарушената при недохранени лица хипоталамо-хипофиза-гонадална ос (B. Niedźwiedzka et al, 2013). Серумните нива на лептин (продукт на гена за затлъстяване) са в сигнификантна корелация с BMI (Body Mass Index) и количеството мастна тъкан при пациенти с Анорексия нервоза. Затова в периода на гладуване концентрациите на Лептин са екстремно ниски, като се покачват с покачване на теглото (E. Eckert et al, 1998).

ТРИГЕРИ ЗА ОТКЛЮЧВАНЕ НА АНОРЕКСИЯ НЕРВОЗА

Тригерите са фактори, които по време са непосредствено свързани с дебюта на хранителното разстройство. Това са първоначални стимули и/или ситуации, на фона на които се проявяват първите симптоми на заболяването.

Болестността от хранителни разстройства има тенденция за достигане на пик в периода на юношеството, особено при момичета между 15 и 19-годишна възраст (L. Pinhas et al, 2013; F. Smink et al, 2012; L. Weaver and R. Liebman, 2011). Нарушения в нагласите и поведението, свързани с храненето, се откриват при повече от една четвърт от момичетата между 12 и 18-годишна възраст, като се отчита и постепенно им покачване в периода на юношеството (J. Jones et al, 2001). Разбира се, не всички такива нарушения водят до развитие на хранително разстройство. По тази причина тригерите, които пациентите сами оценяват като водещи до задълбочаване на нарушеното хранително поведение, предизвикват значим научен интерес. Възможността за тяхното повлияване чрез адекватното им разпознаване би могло значително да промени болестността от хранителни разстройства. Някои от тригерите показват и висока културална специфичност. (П. Петров, 2022)

Голяма част от тези фактори имат личностова специфика, въпреки това все пак могат да бъдат обединени в две големи групи, които дават разликата между индивидите, посочващи конкретно преципитиращо събитие и тези, които не могат да посочат такова, а отдават дебюта на разстройството по-скоро на цялостна нагласа и загриженост за теглото, формата на тялото и здравословен начин на живот. (A. Chen and J. Couturier, 2019)

Проведен през 2023 година качествен ретроспективен анализ на медицински досиета на пациенти с диагноза Анорексия нервоза – рестриктивен тип също показва наличието на специфични и неспецифични тригери за АН. Специфичните се отнасят до възприемане на идеала за слаба фигура, обучения на тема здравословно хранене, мотивация за по-добро справяне в спортни дисциплини и обиди, свързани с теглото. Неспецифичните тригери включват обща прекомерна загриженост за теглото, формата на тялото и здравословното състояние. Изследването на начина, по който юношите възприемат съветите на ключови фигури като учители, семейство и връстници, може да подобри научната информираност относно влиянието на тези „фокусирани върху здравето“ послания към децата и юношите (J. Lin et al, 2023).

➤ **Специфични тригери**

• **Възприемане на идеала за слаба фигура**

Първоначалната личностова нагласа може да бъде подсилена чрез пропагандиране на определено тегло или форма на тялото от връстници, членове на семейството или медии. Голяма част от тези пациенти споделят преживяване, при което друг тип телесна структура, форма на тялото или тегло се интерпретират като силно желани. Възприемането на този идеал води до мотивация и активности, свързани с повлияване на теглото и визията за собствено тяло (П. Петров, 2022).

Медиите имат значима роля при налагането на идеала за слабо тяло. От ранна възраст децата и юношите са изложени на множество източници, които директно и индиректно повлияват неудовлетвореността от фигурата. Посланията от медиите могат да допринесат за повишена фиксация върху формата на тялото и да поддържат хранителни нарушения чрез промотиране на слабостта като идеал и нормализиране на спазването на диети и ограничаване на храненето (A. Peroutsi, and F. Gonidakis, 2011). Понастоящем социалните медии са изключително популярни в детска и юношеска възраст (онлайн блогъри, Инстаграм, ТикТок и други), като в споменатото проучване 12% са посочили непрекъснато сравняване на собственото тяло с това на по-слаби връстници, модели или знаменитости (J. Lin et al, 2023). Това може да доведе до ежедневна допълнителна мотивация за активности, свързани с намаляване на теглото или промяна на собственото тяло.

Прилагането на диети с цел отслабване от връстниците се посочва като допълнителен натиск за отслабване. Някои пациенти съобщават за значителна неудовлетвореност от тялото и предпочитание за слаба фигура поради сравняване на

собственото тяло с това на връстници/съученици, посочвайки последните като пример за желана форма на тялото.

Сравняването с по-слаби членове на семейството също има своето значение. Пациентите описват желание да изглеждат като по-слаби членове на семейството, като се сравняват с хора от семейството, които олицетворяват определен идеал за фигура или тегло. Последващи рестриктивни поведения се описват като опити да станат „слаби“ като тези около тях или да избегнат да станат „дебели“ като други в обкръжението си (J. Lin et al, 2023). Неудовлетвореността от фигурата може да бъде предиктор на нарушено хранително поведение (J. Evans et al., 2004) (E. Stice and K. Whitenton, 2002).

- **Желание за водене на здравословен начин на живот**

Много често при пациентите с Анорексия нервоза именно желанието за здравословно хранене е началото на разстройството, свързано с ограничаване на „вредни“ храни, като постепенно кръгът от тези храни се разширява. Инициативите, свързани с превенция на затлъстяването, включително по време на класове и обучения за хранене и здравословен начин на живот в някои страни (САЩ, Канада и други), биха могли да имат вредни последици върху психичното и физическо здраве на децата (стигматизация на теглото, неудовлетвореност от фигурата и социална изолация) (K. Hesketh et al. 2004; J. Ikeda et al., 2006; L. Pinhas et al., 2013). В един пример, девойка е получила ръководство за здравословен начин на хранене, препоръчано от диетолог, и е започнала да го спазва стриктно. След запознаване с калорийното съдържание на продуктите е преминала към нискокалориен тип диета, избягвайки възприеманите нездравословни храни, като постепенно е станала “обсебена от стойностите на етикетите” (J. Lin et al, 2023). Отчита се, че нерядко именно подобни обучения изиграват ролята на тригер при девойки, които споделят, че им е обърнато внимание върху проблем, който преди това не е имал никакво значение за тях. От друга страна информацията, представена в тези обучения за здравословно хранене, би могла да се използва като оправдание за рестриктивното хранително поведение.

- **Желание за по-добро представяне в спортни дисциплини или фитнес**

Практикуването на определен вид спорт и дейности, които изискват поддържане на определено тегло и форма на тялото като спортна и художествена гимнастика, плуване, балет и други, сами по себе си са разгледани като рискови фактори за

развитието на хранителни разстройства. Тема на множество публикации е разпространението на хранителни разстройства сред атлети (J. Sundgot-Borgen, 1994).

Когато става въпрос за тригер на хранително разстройство, по-скоро говорим за мотивация за по-добро физическо представяне, отколкото за определен професионален спорт, което довежда до промяна в хранителния режим. Пациентите описват мотивацията за подобрене на физическата форма като средство за по-добри постижения в сферата на спорта. Тази среда е източник на допълнителен натиск и очаквания, където определена форма на тялото или тегло имат голямо значение както за индивида, така и за отбора.

- **Обида относно теглото или формата на тялото**

Един от най-често срещаните и значими тригери е получаването на негативен коментар или директна обида, свързани с телесното тегло или формата на тялото. Подобни коментари могат да бъдат получени от връстници, членове на разширеното семейство или други значими фигури и обикновено водят до рестриктивно поведение по отношение на храната.

- **Неспецифични тригери**

В тези случаи пациентите не могат да посочат конкретна причина, с която да свързват дебюта на хранителното разстройство. Тук отново се отчитат загриженост относно формата на тялото, теглото и желание за здравословен начин на живот като цялостна нагласа, но няма конкретен фактор, който да е свързан по време с дебюта на разстройството. Обикновено първоначалната загриженост за формата на собственото тяло постепенно се конкретизира в желание за промяна на части от тялото – корема, ханша, бедрата и други, и постепенно това довежда до цялостно рестриктивно поведение по отношение на храненето, както и до повишаване на физическата активност със съответните групи упражнения. Някои пациенти описват определен размер дрехи или тегло, което желаят да достигнат, други посочват стремеж за здравословно хранене като причина за изключване на някои храни.

Сред описаните вече специфични тригери, най-често в клиничната практика се наблюдават обиди, свързани с теглото от страна на съученици или членове на семейството, желание за здравословно хранене и възприемане на идеал за слабо тяло – най-вече свързано с активност в социалните мрежи и желание за подражание на определени знаменитости. Освен това много често като тригер се определя

емоционално състояние, свързано със значима загуба на член от разширеното семейство (загуба на родител, баба или дядо) или с честата смяна на лицата, полагащи грижи в детска и юношеска възраст – работа на родители в чужбина, развод на родители. Смяната на училище и взаимоотношенията с връстници също често биват определяни като тригер в юношеска възраст дори когато няма данни за директна обида. Познаването на всички тези фактори помага не само за навременното диагностициране на хранителните разстройства, но по време на терапевтичния процес дават насока за психотерапевтичната работа (П.М. Петров, 2022).

Анорексия нервоза е разстройство, при което значение имат личностови, когнитивни, физически, социални и семейни фактори, както по отношение на етиологията, така и на лечението. Голяма част от описаните тригери могат да се превърнат в индивидуални възприятия и вярвания и така да допринесат за нарушено хранително поведение (J. Lin et al, 2023). Тригерите се представят по различни начини и комплексността им изисква мултидименсионален подход за приемане на мерки, които да стимулират превенцията на нарушеното хранително поведение и да създадат една по-адекватна идея при дефинирането на понятието „здраве“ като цяло в обществото. Необходимо е допълнително проучване на тригерите на хранителните разстройства, тъй като част от тях показват културална и етническа специфичност.

Литература:

1. Петров, П. М. Хранителни разстройства в юношеска възраст. Анорексия и булимия нервоза. „Стено“ Варна, 2022 г. ISBN 978-619-241-246-3.
1. Anderluh MB, Tchanturia K, Rabe-Hesketh S, Collier D, Treasure J. Lifetime course of eating disorders: Design and validity testing of a new strategy to define the eating disorders phenotype. *Psychological Medicine*. 2009;39:105-114.
2. Avena NM, Bocarsly ME. Dysregulation of brain reward systems in eating disorders: Neurochemical information from animal models of binge eating, bulimia nervosa, and anorexia nervosa. *Neuropharmacology*, 2012; 63:87-96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.010.
3. Bailer UF, Kaye WH. Serotonin: Imaging findings in eating disorders. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 2011; 6:59-79.

4. Bailer UF, Narendran R, Frankle WG, Himes ML, Duvvuri V, Mathis CA, et al. Amphetamine induced dopamine release increases anxiety in individuals recovered from anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 2012; 45:263-271.
5. Bailer UF, Price JC, Meltzer CC, Mathis CA, Frank GK, Weissfeld L, et al. Altered 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from bulimia-type anorexia nervosa: Relationships to harm avoidance and drive for thinness. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:1143-1155.
6. Bektas S, Himmerich H, Treasure J. Genetic and Environmental Aspects of Eating Disorders. In *Eating Disorders*. 2023 Oct 31 (pp. 1-13). Springer, Cham.
7. Bergen A, Yeager M, Welch R, Haque K, Ganjej JK, Mazzanti C, et al. Association of multiple DRD2-141 polymorphisms with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:1703-1710.
8. Bhagwagar Z, Rabiner E, Sargent P, Grasby P, Cowen P. Persistent reduction in brain serotonin 1A receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635. *Molecular Psychiatry*, 2004; 9:386-392.
9. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, Furberg H, Lichtenstein P, Pedersen N. Prevalence, heritability and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63:305–312.
10. Bulik CM, Sullivan PF, Wade TD & Kendler KS. Twin studies of eating disorders: A review. *International Journal of Eating Disorders*, 2000: 27, 1:20.
11. C. Tezenas du Montcel CT, Duriez P, Cao J, Lebrun N, Ramoz N, Viltart O, Gorwood P, Tolle V. The role of dysregulated ghrelin/LEAP-2 balance in anorexia nervosa. *Iscience*. 2023 Nov 17;26(11).
12. Calati R, De Ronchi D, Bellini M, Serretti A. The 5-HTTLPR polymorphism and eating disorders: A meta-analysis. *International Journal of Eating Disorders*. 2011;44:191-199
13. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*, 2014; 34:582–92. doi: 10.1542/peds. 2014-0194.
14. Campbell K, Peebles R. Eating disorders in children and adolescents: state of the art review. *Pediatrics*, 2014; 34:582–92. doi: 10.1542/peds. 2014-0194.
15. Chen HA, Trumbauer ME, Chen AS et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*, 2004; 145: 2607-2612.

16. Chen A, Couturier J. Triggers for Children and Adolescents with Anorexia Nervosa: A Retrospective Chart Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2019; 28(3):134-140.
17. Chen A, Couturier J. Triggers for Children and Adolescents with Anorexia Nervosa: A Retrospective Chart Review. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2019; 28(3):134-140.
18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2010; 373:746-758.
19. Cuijpers P, Straten A, Warmerdam EH, Andersson G. Psychological treatment versus combined treatment of depression: A meta-analysis. *Depression & Anxiety*. 2009; 26:279-288.
20. Culbert KM, Sisk CL, Klump KL. A narrative review of sex differences in eating disorders: Is there a biological basis?. *Clinical therapeutics*. 2021 Jan 1;43(1):95-111.
21. Dardennes, R.M.; Zizzari, P.; Tolle, V.; Foulon, C.; Kipman, A.; Romo, L.; Iancu-Gontard, D.; Boni, C.; Sinet, P.M.; Thérèse Bluet, M.; et al. Family trios analysis of common polymorphisms in the obestatin/ghrelin, BDNF and AGRP genes in patients with anorexia nervosa: Association with subtype, body-mass index, severity and age of onset. *Psychoneuroendocrinology* 2007, 32, 106–113
22. Di Lodovico L, Hatteea H, Couton C, Duriez P, Treasure J, Gorwood P. Physical exercise-related endophenotypes in anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2021 Jul;54(7):1181-8.
23. Duncan L, Yilmaz Z, Gaspar H, Walters R, Goldstein J, Anttila V et al. Significant locus and metabolic genetic correlations revealed in genome-wide association study of anorexia nervosa. *Am J Psychiatry*, 2017; 10.1176/appi.ajp.2017.16121402. First genome-wide association study of AN to find a significant genetic loci as well as significant genetic correlations between AN and metabolic markers.
24. Eckert E, Pomeroy C, Raymond N et al. Leptin in Anorexia nervosa. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1998; 83:791-795.
25. Evans J, Rich E, Holroyd R. Disordered eating and disordered schooling: what schools do to middle class girls. *British journal of sociology of education*. 2004 Apr 1;25(2):123-42.

26. Evans J, Rich E, Holroyd R. Disordered eating and disordered schooling: what schools do to middle class girls. *British journal of sociology of education*. 2004 Apr 1;25(2):123-42.
27. Fairburn CG, Cooper Z, Doll HA, Welch SL. Risk factors for anorexia nervosa: three integrated case-control comparisons. *Archives of general psychiatry*. 1999 May 1;56(5):468-76.
28. Fairburn CG, Gowers SG. *Eating Disorders*. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 5th Edition. Blackwell Publishing Limited, 2008; 670:686.
29. Fazeli PK, Lawson EA, Faje AT, Eddy KT, Lee H, Fiedorek FT, Breggia A, Gaal IM, DeSanti R, Klibanski A. Treatment with a ghrelin agonist in outpatient women with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2018 Jan 2;79(1):7823.
30. Frank G, Bailer UF, Henry S, Drevets W, Meltzer CC, Price JC, et al. Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11C] ralopride. *Biological Psychiatry*. 2005;58:908-912
31. Frank G, Kaye WH, Meltzer CC, Price JC, Greer P, McConaha C, et al. Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*. 2002;52:896-906.
32. Frank GK, Shott ME, DeGuzman MC. Recent advances in understanding anorexia nervosa. *F1000Research*. 2019;8.
33. Friederich HC, Kumari V, Uher R, Riga M, Schmidt U, Campbell IC, et al. Differential motivational responses to food and pleasurable cues in anorexia and bulimia nervosa: A startle reflex paradigm. *Psychological Medicine*. 2006;36:1327-1335.
34. Grice DE, Halmi KA, Fichter MM, Strober M, Woodside DB, Treasure JT, et al. Evidence for a susceptibility gene for anorexia nervosa on chromosome 1. *American Journal of Human Genetics*. 2002;70:787-792.
35. Haleem DJ. Exaggerated feedback control decreases brain serotonin concentration and elicits hyperactivity in a rat model of diet-restriction-induced anorexia nervosa. *Appetite*. 2008;52:44-50.
36. Halmi KA. The multimodal treatment of eating disorders. *World Psychiatry*. 2005 Jun;4(2):69.
37. Halmi KA. The multimodal treatment of eating disorders. *World Psychiatry*. 2005 Jun;4(2):69.

38. Hesketh K, Wake M, Waters E. Body mass index and parent-reported self-esteem in elementary school children: evidence for a causal relationship. *International journal of obesity*. 2004 Oct;28(10):1233-7.
39. Hesketh K, Wake M, Waters E. Body mass index and parent-reported self-esteem in elementary school children: evidence for a causal relationship. *International journal of obesity*. 2004 Oct;28(10):1233-7.
40. Higgins, A. The Neurobiology of Anorexia nervosa. December 19th 2018, DOI: 10.5772/intechopen.82751
41. Holtkamp K, Konrad K, Kaiser N, Ploenes Y, Heussen N, Grzella I, et al. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: Insufficient evidence for efficacy. *Journal of Psychiatric Research*. 2005;39:303-310.
42. Hotta, M.; Ohwada, R.; Akamizu, T.; Shibasaki, T.; Kangawa, K. Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol*. 2012, 514, 381–398.
43. Hotta, M.; Ohwada, R.; Akamizu, T.; Shibasaki, T.; Takano, K.; Kangawa, K. Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: A pilot study. *Endocr. J*. 2009, 56, 1119–1128.
44. Hübel, C., Abdulkadir, M., Herle, M., Loos, R. J. F., Breen, G., Bulik, C. M., & Micali, N. (2021). One size does not fit all. Genomics differentiates among anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge-eating disorder. *The International Journal of Eating Disorders*, 54(5), 785–793.
45. Ikeda JP, Crawford PB, Woodward-Lopez G. BMI screening in schools: helpful or harmful. *Health education research*. 2006 Dec 1;21(6):761-9.
46. Ikeda JP, Crawford PB, Woodward-Lopez G. BMI screening in schools: helpful or harmful. *Health education research*. 2006 Dec 1;21(6):761-9.
47. Ilyas A, Hübel C, Stahl D, Stadler M, Ismail K, Breen G, Treasure J, Kan C. The metabolic underpinning of eating disorders: A systematic review and meta-analysis of insulin sensitivity. *Molecular and cellular endocrinology*. 2019 Nov 1;497:110307.
48. Isingrini E, Perret L, Rainer Q, Amilhon B, Guma E, Tanti A, et al. Resilience to chronic stress is mediated by noradrenergic regulation of dopamine neurons. *Nature Neuroscience*. 2016; 19:560-563
49. Jagielska G, Bartoszewicz Z, Niedźwiedzka B, Kondracka A, Brzozowska A, Karowicz-Bilińska A. Assessment of neuropeptide Y, leptin and leptin-receptor concentrations in teenagers suffering from anorexia nervosa. *Ginekologia polska*. 2013;84(4).

50. Jones JM, Bennett S, Olmsted MP, Lawson ML & Rodin G. Disordered eating attitudes and behaviours in teenaged girls: A school-based study. *Canadian Medical Association Journal*, 2001; 165(5):547-552.
51. Jones JM, Bennett S, Olmsted MP, Lawson ML & Rodin G. Disordered eating attitudes and behaviours in teenaged girls: A school-based study. *Canadian Medical Association Journal*, 2001; 165(5):547-552.
52. Kaye W, Fudge J, Paulus M. New insights into symptoms and neurocircuit function of anorexia nervosa. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10:573-584
53. Kaye W, Jimerson D, Lake C, Ebert M. Altered norepinephrine metabolism following long-term weight recovery in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Research*. 1985;14:333-342
54. Kaye WH, Frank GK, Bailer UF, Henry SE. Neurobiology of anorexia nervosa: Clinical implications of alternations of the function of serotonin and other neuronal systems. *International Journal of Eating Disorders*. 2005;37:S15-S19.
55. Kaye WH, Frank GK, McConaha C. Altered dopamine activity after recovery from restricting-type anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*. 1999;21:503-506.
56. Kaye WH. Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiology and Behavior*. 2008; 94:121-135.
57. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. The patterns of family genetic risk scores for eleven major psychiatric and substance use disorders in a Swedish national sample. *Translational Psychiatry*. 2021 May 27;11(1):326.
58. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K. The patterns of family genetic risk scores for eleven major psychiatric and substance use disorders in a Swedish national sample. *Translational Psychiatry*. 2021 May 27;11(1):326.
59. Kiezebrink K, Mann ET, Bujac SR, Stubbins MJ, Campbell DA, Blundell JE. Evidence of complex involvement of serotonergic genes with restrictive and binge/purge subtypes of anorexia nervosa. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11:824-833
60. Klump KL, Bulik CM, Pollice C, Halmi KA, Fichter MM, Berrettini WH, et al. Temperament and character in women with anorexia nervosa. *Journal of Nervous and Mental Disorders*. 2000;188:559-567.
61. Lin JA, Jhe G, Adhikari R, Vitagliano JA, Rose KL, Freizinger M, Richmond TK. Triggers for eating disorder onset in youth with anorexia nervosa across the weight spectrum. *Eating Disorders*. 2023 Apr 13:1-20.

62. Lin JA, Jhe G, Adhikari R, Vitagliano JA, Rose KL, Freizinger M, Richmond TK. Triggers for eating disorder onset in youth with anorexia nervosa across the weight spectrum. *Eating Disorders*. 2023 Apr 13:1-20.
63. Markus CM. Dietary amino acids and brain serotonin function: Implications for stress-related affective changes. *Neuromolecular Medicine*. 2008;10:247-258.
64. Mazzeo SE, Bulik CM. Environmental and genetic risk factors for eating disorders: what the clinician needs to know. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2009 Jan 1;18(1):67-82.
65. Mazzeo SE, Bulik CM. Environmental and genetic risk factors for eating disorders: what the clinician needs to know. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2009 Jan 1;18(1):67-82.
66. McClure S, Berns G, Montague P. Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*. 2003;38:339-346.
67. Miles, S., Phillipou, A., Sumner, P., & Nedeljkovic, M. (2022). Cognitive flexibility and the risk of anorexia nervosa: An investigation using self-report and neurocognitive assessments. *Journal of Psychiatric Research*, 151, 531–538.
68. Müller, T.D.; Tschöp, M.H.; Jarick, I.; Ehrlich, S.; Scherag, S.; Herpertz-Dahlmann, B.; Zipfel, S.; Herzog, W.; de Zwaan, M.; Burghardt, R.; et al. Genetic variation of the ghrelin activator gene ghrelin o-acyltransferase (GOAT) is associated with anorexia nervosa. *J. Psychiatr. Res.* 2011, 45, 706–711.
69. Neumeister A, Brain E, Nugent A, Carson R, Bonne O, Lucnekbaugh D, et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *Journal of Neuroscience*, 2004; 24:589-591.
70. Nunn K, Frampton I, Lask B. Anorexia nervosa—A noradrenergic dysregulation hypothesis. *Medical Hypotheses*. 2012;78:580-584.
71. O'doherty JP. Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Current opinion in neurobiology*. 2004 Dec 1;14(6):769-76.
72. O'Connor SM, Culbert KM, Mayhall LA, Burt SA, Klump KL. Differences in genetic and environmental influences on body weight and shape concerns across pubertal development in females. *Journal of Psychiatric Research*. 2020 Feb 1;121:39-46.
73. Otto B, Cuntz U, Fruhauf E. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *European Journal of Endocrinology*, 2001; 145:660-673.

74. Peroutsi A, Gonidakis F. Eating disorders and mass media. *Psychiatrike=Psychiatriki*. 2011 Jul 1;22(3):231-9.
75. Peroutsi A, Gonidakis F. Eating disorders and mass media. *Psychiatrike=Psychiatriki*. 2011 Jul 1;22(3):231-9.
76. Phillipou, A., Gurvich, C., Castle, D. J., & Rossell, S. L. (2022a). Anorexia nervosa, weight restoration and biological siblings: Differences and similarities in clinical characteristics. *Australasian Psychiatry*,
77. Pinhas L, McVey G, Walker KS, Norris M, Katzman D, Collier S. Trading health for a healthy weight: The uncharted side of healthy weights initiatives. *Eating Disorders*. 2013 Mar 1;21(2):109-16.
78. Pinhas L, McVey G, Walker KS, Norris M, Katzman D, Collier S. Trading health for a healthy weight: The uncharted side of healthy weights initiatives. *Eating Disorders*. 2013 Mar 1;21(2):109-16.
79. Sargent PA, Kjaer KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, et al. Brain serotonin1A receptor binding measure by positron emission tomography with [11C]WAY-100635: Effects of depression and antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, 2000; 57:174-180.
80. Schalla MA, Stengel A. The role of ghrelin in anorexia nervosa. *International journal of molecular sciences*. 2018 Jul 20;19(7):2117.
81. Schultz W. Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics, and behavioural ecology. *Current Opinion in Neurobiology*. 2004;14:139-147.
82. Smink FR, Van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports*. 2012 Aug;14(4):406-14.
83. Smink FR, Van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Current psychiatry reports*. 2012 Aug;14(4):406-14.
84. Smolak L, Striegel-Moore RH. Challenging the myth of the golden girl: Ethnicity and eating disorders. 2001
85. Smolak L, Striegel-Moore RH. Challenging the myth of the golden girl: Ethnicity and eating disorders. 2001

86. Stein M, Simmons A, Feinstein J, Paulus M. Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *American Journal of Psychiatry*, 2007; 164:318-327.
87. Stice E, Whitenton K. Risk factors for body dissatisfaction in adolescent girls: a longitudinal investigation. *Developmental psychology*. 2002 Sep;38(5):669.pi
88. Stice E, Whitenton K. Risk factors for body dissatisfaction in adolescent girls: a longitudinal investigation. *Developmental psychology*. 2002 Sep;38(5):669.pi
89. Striegel-Moore RH, Cachelin FM. Etiology of eating disorders in women. *The counseling psychologist*. 2001 Sep;29(5):635-61.
90. Sundgot-Borgen J. Risk and trigger factors for the development of eating disorders in female elite athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1994; 26(4):414-419.
91. Sundgot-Borgen J. Risk and trigger factors for the development of eating disorders in female elite athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 1994; 26(4):414-419.
92. Tenconi E, Santonastaso P, Monaco F, Favaro A. Obstetric complications and eating disorders: A replication study. *International Journal of Eating Disorders*. 2015;48:424-430.
93. Tremblay LK, Naranjo CA, Graham SJ, Hermann N, Mayberg HS, Hevenor SJ, et al. Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Archives of General Psychiatry*, 2005; 62:1228-1236.
94. Urwin RE, Nunn KP. Epistatic interaction between the monoamine oxidase A and serotonin transporter genes in anorexia nervosa. *European Journal of Human Genetics*. 2005 Mar;13(3):370-5.
95. Wagner A, Greer P, Bailer UF, Frank GK, Henry SE, Putnam K, Meltzer CC, Ziolko SK, Hoge J, McConaha C, Kaye WH. Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biological psychiatry*. 2006 Feb 1;59(3):291-3.
96. Watson HJ, Diemer EW, Zerwas S, Gustavson K, Knudsen GP, Torgersen L, Reichborn-Kjennerud T, Bulik CM. Prenatal and perinatal risk factors for eating disorders in women: A population cohort study. *International Journal of Eating Disorders*. 2019 Jun;52(6):643-51.

97. Watson HJ, Palmos AB, Hunjan A, Baker JH, Yilmaz Z, Davies HL. Genetics of eating disorders in the genome-wide era. *Psychological Medicine*. 2021 Oct;51(13):2287-97.
98. Weaver L, Liebman R. Assessment of anorexia nervosa in children and adolescents. *Current psychiatry reports*. 2011 Apr;13:93-8.
99. Weaver L, Liebman R. Assessment of anorexia nervosa in children and adolescents. *Current psychiatry reports*. 2011 Apr;13:93-8.
100. Zucker NL, Herzog D, Moskovich A, Merwin R, Lin T. Incorporating dispositional traits into the treatment of anorexia nervosa. In: Adan RA, Kaye WH, editors. *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders*. New York, NY: Springer; 2011. pp. 289-314