

## A randomized, double-blind, placebo-controlled study of polyunsaturated fatty acids efficacy in adolescents with anorexia nervosa

*Randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne dotyczące skuteczności wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu nastolatków z jadłowstrętem psychicznym*

Agnieszka M. Piróg-Balcerzak<sup>1</sup>, Anna K. Bażyńska<sup>1</sup>, Katarzyna Biernacka<sup>1</sup>, Joanna Brągoszewska<sup>1</sup>, Lidia Popek<sup>2</sup>, Barbara Remberk<sup>1</sup>, Natalia Orlecka<sup>1</sup>, Filip Rybakowski<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Objective.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) were tested in adolescent depression and in several neurodevelopmental disorders with partial success. Anorexia nervosa (AN) is characterised by deficiencies in fatty food

intake and frequent comorbidity, including depressive and cognitive symptoms. Thus supplementation with PUFAs may be beneficial in this group of patients. The aim of the study was to assess whether PUFAs as an add-on treatment is associated with better improvement of body mass index (BMI) and psychopathological symptoms than placebo in patients with AN.

**Method.** 61 female adolescent inpatients with AN were randomly allocated to omega-3 PUFAs supplementation or placebo for 10 weeks. Patients also participated in the behavioural programme and eclectic psychotherapy (treatment as usual, TAU). At baseline and follow-up visits, patients' BMI and psychopathology were assessed with Clinical Global Impression Scale (CGI), Patient Global Impression Scale (PGI), and Eating Attitude Test (EAT-26).

**Results.** After 10 weeks, both groups showed improvement in all parameters. Improvement in CGI scores was observed greater in placebo vs. PUFA-s group ( $p = 0.015$ ) while other differences were not statistically significant. Omega-3 PUFAs supplementation appears not to be effective as an add-on treatment in inpatient adolescent girls with anorexia nervosa.

**Conclusions.** The results should be analysed with caution due to small sample size and heterogeneity in TAU. As the TAU turned out to be highly effective, additional therapeutic effect of PUFA might not be visible. Nevertheless, that does not explain the tendency for better improvement in the placebo group.



Received: 2.05.2020  
Accepted: 2.06.2020

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw
- 2 Mazovian Neuropsychiatric Center
- 3 Poznan University of Medical Sciences

### KEYWORDS

- anorexia nervosa
- omega-3 polyunsaturated fatty acids
- adolescents

### SŁOWA KLUCZOWE

- anoreksja
- wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3
- młodzież

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. Barbara Remberk  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
email: [bremberk@tlen.pl](mailto:bremberk@tlen.pl)

## STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Według dotychczasowych badań zastosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 (PUFA) u młodzieży z depresją i wybranymi zaburzeniami neurorozwojowymi przynosi obiecujące rezultaty. Jadłowstręt psychiczny (*anorexia nervosa*, AN) charakteryzuje się niedoborami żywieniowymi, w tym ograniczeniem przyjmowania tłustych pokarmów, częstym współwystępowaniem objawów depresyjnych oraz deficytów poznawczych. Z tego powodu suplementacja PUFA może przynieść korzyści w tej grupie pacjentów. Celem badania była ocena, czy podawanie kwasów PUFA, jako uzupełnienie standardowego leczenia, wiąże się z większym niż placebo wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) oraz redukcją objawów psychopatologicznych u pacjentów z AN. **Metoda.** 61 nastolatek z AN przydzielono losowo do grup otrzymujących przez 10 tygodni albo suplementację PUFA, albo placebo. Pacjentki uczestniczyły także w standardowo stosowanym w placówce programie leczenia (*treatment as usual*, TAU), które obejmuje program

behavioralny i psychoterapię w nurcie integracyjnym. Oceniano BMI pacjentek i nasilenie objawów psychopatologicznych za pomocą skal: Ogólne Wrażenie Kliniczne (CGI), Ogólne Wrażenie Kliniczne – Ocena Pacjenta (PGI) i Kwestionariusz Postaw Wobec Odżywiania (EAT-26).

**Wyniki.** Po 10 tygodniach w obu grupach zaobserwowano istotną poprawę. Stwierdzono większą poprawę w zakresie skali CGI w grupie placebo w porównaniu z grupą PUFA ( $p = 0,015$ ), pozostałe różnice nie były istotne statystycznie. Wydaje się zatem, że suplementacja kwasów tłuszczowych omega-3 PUFA nie jest skuteczna jako leczenie uzupełniające u młodych dziewcząt hospitalizowanych z jadłowstrętem psychicznym.

**Wnioski.** Ze względu na niewielką liczebność grup badanych oraz pewną różnorodność w zakresie TAU wyniki powinny być interpretowane ostrożnie. Ponieważ standardowy sposób leczenia okazał się wysoce skuteczny, dodatkowy efekt terapeutyczny PUFA mógł nie być widoczny. Ten fakt nie wyjaśnia jednak tendencji do większej poprawy w grupie placebo.

## 1. Introduction

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder characterised by radical reduction in food intake, intense fear of gaining weight, and disturbed body image. Chronic malnutrition has severe adverse effects on hormonal, cardiovascular and musculoskeletal systems as well as metabolic parameters, such as lipid and liver biomarkers. Magnetic Resonance Imaging (MRI) reveals also a significant, but usually reversible decrease in brain volume and widening of ventricles mainly due to the grey matter reduction (Kraeft, Uppot, Heffess, 2013). Changes in all major neurotransmitter systems (Gauthier *et al.*, 2014) may explain the psychiatric comorbidity. The most common comorbid disorders are depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, social phobia or generalised anxiety disorder. Additionally, in people with bulimic subtype of AN, substance/alcohol abuse or addiction and impulse control difficulties are frequent. Social cognition deficits as well as neurocognitive deficits are also observed (Roberts, Tchanturia, Treasure, 2013).

Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are major components of phospholipids and are key constituents of the cell and intracellular membranes of neurons and other body cells. They constitute about 25% of the dry weight of the brain and are responsible for many regulatory processes in the central nervous system comprising cognitive functions and mood stability. Mammals are unable to synthesise omega-3 fatty acids *de novo*, but are able to obtain the shorter-chain omega-3 acids through diet and convert them into long-chain (LC)

PUFAs. However, this procedure is insufficient and may be further impaired by aging. Thus obtaining long-chain PUFAs from diet is necessary. The intake of omega-3 PUFAs is considered to be low in Western diets which do not provide adequate amounts of those substances (Austin, Ogden Hill, 2011). It causes an imbalance in omega-3 : omega-6 proportion. People suffering from AN tend to limit fat in their diet; therefore, deficiency of omega-3 PUFAs is most likely to occur. Growing evidence suggests that in many patients suffering from mental disorders, the concentration of omega-3 PUFAs in the blood or cell membranes is reduced (Assies *et al.*, 2001; Bell, Sargent, Tocher, Dick, 2000; Boss, 2007; Burgess, Stevens, Zhang, Peck, 2000; McNamara *et al.*, 2007; McNamara *et al.*, 2010; Mitchel, Aman, Turbott, Manku, 1987; Yehuda, Rabinovitz, Carasso, Mostofsky, 2002). There are studies showing a positive effect of different supplements with omega-3 PUFAs in these populations (Amminger *et al.*, 2007; Ayton, Azaz, Horrobin, 2004a, 2004b; Nemets H, Nemets B, Apter, Bracha, Belmaker, 2006; Peet and Horrobin, 2002; Richardson and Montgomery, 2005; Richardson and Puri, 2002; Sinn and Bryan, 2007). In AN, despite starvation and reduced fatty food intake, a significant decrease in the concentration of essential fatty acids (alpha-linolenic acid – ALA and linoleic acid-LA) is not observed. One explanation could be that LA is released from fat tissue, thus compensating the deficit of fatty acid coming from diet. However, as LA is a very poor source of long-chain PUFAs, the level of these acids, mainly EPA and DHA, is reduced significantly (Caspar-Bauguil *et al.* 2012; Matzkin, Geissler, Cognilio, Selles, Bello, 2006).

American Psychiatric Association (APA Practice Guideline, 3<sup>rd</sup> edition) and the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (Lock and La Via, 2015) recommend nutritional rehabilitation, psychosocial interventions, and family therapy as a first-line treatment of AN. Evidence supporting the use of medications to restore weight, prevent relapse or treat chronic AN is limited.

Preliminary reports have shown the efficacy of omega-3 PUFAs supplementation in the treatment of AN (Ayton *et al.*, 2004a, 2004b), although no randomised, double-blind, placebo controlled studies have been conducted. Nevertheless, a controlled study, although including a small number of participants, do not confirm PUFA efficacy against anxiety symptoms comorbid with AN (Manos *et al.*, 2018). Our study, to the best of our knowledge, would be the first randomised and blinded study assessing PUFA efficacy against core AN symptoms.

## 2. Methods

The study protocol was approved by the Institute of Psychiatry and Neurology Bioethics Committee.

### 2.1. Subjects

A total of sixty-one teenage girls (from 12 to 19 years of age) consecutively admitted to the Department of Child and Adolescent Psychiatry in the period going from September 2012 to October 2014, who have been diagnosed with AN according to DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), agreed (consensus was given also by parents) to participate in the study and signed the written informed consent. Participants were excluded if they were taking fatty acids supplementation or were under psychopharmacotherapy (e.g. antidepressants, antipsychotics) within the previous 28 days, and if they had a history of any significant medical problem or any abnormalities in laboratory tests. During the study period, one subject was excluded due to an increase in hepatic enzymes level and 6 patients withdraw their consent for the participation in the study; therefore, the analyses were conducted on 53 patients' data.

### 2.2. Study design

#### 2.2.1. Diagnosis

The diagnostic process consisted of a few-steps procedure. Preliminary diagnosis was proposed by the attending clinician after a semi-structured psychiatric interview with the patient and her parents at admission, developed for internal use of the Department. Final diagnosis was established after the psychiatric examination by senior psychiatrist, followed by further observation and discussion within the treatment team.

#### 2.2.2. Procedure

This was an add-on, randomised, double-blind, placebo controlled trial, involving treatment in two parallel groups for 70 days. Having signed the informed consent, the subjects were allocated to study groups receiving randomised product. Apart from the study drug, all patients received typical treatment consisting of hyperalimantation, behavioural programme combined with psychotherapy and pharmacotherapy when needed. The behavioural programme lasts 12 weeks and consists of four phases. Depending on the percentile of due body weight interventions concerning the number of meals, supervision and privileges are introduced (Żechowski, Namysłowska, Jakubczyk, Siewierska, Bażyńska, 2010). Apart from behavioural programme, patients also participated in a group therapy (twice a week), psychoeducation, music and art therapy, social cognition and neurocognition training sessions (each once a week). Pharmacotherapy was added when necessary. Antidepressants (mianserin, fluoxetine, sertraline, mirtazapine) and antipsychotics (olanzapine and risperidone) were used. At the beginning and at the end of the study, complex physical and mental state assessments were carried out. In patients who completed the twelve-weeks AN treatment programme (16 subjects from both placebo and active group), both evaluations took place during admission. In case of earlier discharge from the hospital, the second assessment took place on outpatient visit within 3 days after the last dose of the investigational product.

### 2.3. Active treatment and placebo

The PUFAs and placebo capsules were supplied and randomised by Vifor SA (as a grant to support the research). Active treatment was a food supplement (eye q<sup>™</sup>) providing a daily dose of 558 mg of eicosapentaenoic acid (EPA), 174 mg of docosahexaenoic acid (DHA) (both omega-3 PUFAs) and 60 mg of gamma-linolenic acid (GLA), an omega-6 PUFA. This dose was shown to be effective in previous studies of other psychiatric disorders of both adolescents and adults (Amminger *et al.*, 2007; Ayton *et al.*, 2004a, 2004b; Nemets *et al.*, 2006; Peet and Horrobin, 2002; Richardson and Puri, 2002; Sinn and Bryan, 2007). Placebo capsules were identical in colour and appearance, providing medium chain triglycerides (MCT) from palm oil and were imbued with micro-fraction of fish oil to give a fishy aroma and flavour similar to that of active PUFAs supplement.

### 2.4. Measures

Diagnostic process was conducted as described above.

#### 2.4.1. Physical assessment

Physical assessment included height and weight measures and Body Mass Index (BMI) calculation. Physical

examination, laboratory tests and electrocardiogram were also conducted to exclude coexisting somatic disorders.

#### 2.4.2. Mental state assessment

Mental State Assessment was conducted with the following scales:

- Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S). CGI-S is a widely known 7-point scale that requires the clinician to rate in general the severity of the patient's illness at the time of assessment (Bech, 1993).
- Patient Global Impression Scale (PGI). PGI is an analogical 7-point self-assessment scale.
- Eating Attitude Test-26 (EAT-26). EAT-26 is a validated, short self-report measure that can be a useful screening instrument for eating disorders (Garner, Omsted, Bohr, Garnfinkel, 1982). As a self-report inventory, the validity of the tool is sometimes questioned as inconclusive (Constantin *et al.*, 2014; Al-Adawi, Dorvlo, Burke, Moosa, Al-Bahlani, 2002).

#### 2.5. Statistical analysis

All analyses were conducted using IBM SPSS version 22. Normally and non-normally distributed variables were analysed respectively with T-test and Mann Whitney U test, and categorical variables were analysed with chi-square test. For the four-group analysis, the Kruskal-Wallis test was used. The level of statistical significance was established at  $p \leq 0.05$ , while the level of statistical trends was set for  $p \leq 0.08$ . The groups were unblinded only after the completion of the statistical analysis.

### 3. Results

#### 3.1. Demographic data

Sixty-one patients were recruited, and 53 completed the study. There were no differences in demographics between subjects who completed the study and non-completers. Twenty eight girls received the omega-3 PUFAs supplement, while 25 was given placebo during a 10-week period. Due to coexisting psychiatric symptoms, an additional drug treatment was administered during the trial to 28 subjects (15 allocated to active group and 13 to placebo group). Specifically, 10 girls took antipsychotic, 16 antidepressant and 2 both types of medications. All, except one subject (Asian), were of Caucasian ethnicity.

#### 3.2. Treatment efficacy

##### 3.2.1. All participants

Data of 53 completers were analysed. At the end of the study, the whole group showed significant improvement in all evaluated parameters as compared with baseline scores. The data are summarised in Table 1.

**Table 1.** Baseline and endpoint scores for all participants who completed the study, without subgroups analysis

	Baseline <i>n</i> = 53		Endpoint <i>n</i> = 53		Z	<i>p</i>
	mean	SD	mean	SD		
BMI	14.78	1.57	17.28	1.18	-6.32	<0.0005
CGI-S	5.11	1.11	3.46	1.25	-5.90	<0.0005
PGI	3.98	1.37	2.96	1.18	-3.77	<0.0005
EAT-26	29.05	19.41	14.13	16.81	-5.50	<0.0005

BMI – Body Mass Index; CGI-S – Clinical Global Impression – Severity; PGI – Patient Global Impression; EAT-26 – Eating Attitude Test; SD – Standard Deviation

#### 3.2.2. Groups comparison

##### 3.2.2.1. Baseline group comparison

At the baseline, there were no statistically significant differences in BMI and psychometric scales results. However, despite the randomisation, a significant difference in age between the active and placebo group was observed ( $15.78 \pm 1.56$  vs.  $16.60 \pm 1.54$  years, respectively).

##### 3.2.2.2. Endpoint

There was no statistically significant difference between active and placebo groups in BMI, EAT-26 and PGI scales. Within the active group, there was no statistically significant improvement in any scale at week 10 relative to the baseline level. There was a significant improvement (decrease in mean score) in placebo group in the CGI scale (Mann-Whitney test,  $U = 217$ ,  $p = 0.015$ ). The data are presented in table 2.

**Table 2.** Endpoint. Comparison between active and placebo groups

Parameters	Omega-3 PUFA <i>n</i> = 28		Placebo <i>n</i> = 25		<i>U</i>	<i>p</i>
	Mean	SD	Mean	SD		
BMI	17.12	1.33	17.37	0.92	313	0.509
CGI-S	3.89	1.20	3.04	1.17	217	0.015*
PGI	3.21	1.17	2.72	1.17	275	0.171
EAT-26	17.68	19.23	10.64	13.21	288.5	0.272

BMI – Body Mass Index; CGI-S – Clinical Global Impression – Severity; PGI – Patient Global Impression; EAT-26 – Eating Attitude Test; SD – Standard Deviation; asterix (\*) – indicates a statistically significant difference

In the next step, the change between baseline and end-point in active and placebo groups were analysed. Participants supplemented with omega-3 PUFAs showed non-significant increase in BMI as compared with placebo group. Within the placebo group as compared with active group, there was an improvement at the statistical trend level in the PGI scale. Non-significant improvement in the CGI-S and EAT-26 scores were also observed. The data are summarised in Table 3.

**Table 3.** Comparison of changes in the analysed parameters (R) between baseline and endpoint in active and placebo groups

Changes in Parameters during the trial	Omega-3 PUFA n = 28		Placebo n = 25		U	p
	Mean	SD	Mean	SD		
BMI-R	2.60	1.50	2.20	1.40	302.5	0.397
CGI-S-R	1.29	1.27	1.72	1.10	267	0.116
PGI-R	0.64	1.73	1.40	1.58	250	0.070*
EAT-26-R	14.39	17.78	16.04	15.56	330.5	0.728

BMI – Body Mass Index; CGI-S – Clinical Global Impression – Severity; PGI – Patient Global Impression; EAT-26 – Eating Attitude Test; SD – Standard Deviation; asterisk (\*) – indicates a statistical trend

### 3.3. Impact of additional psychotropic drug treatment

An impact of additional psychopharmacotherapy was also considered as it may influence the treatment efficacy and cause weight gain. The participants were stratified according to variables, i.e. pharmacological treatment and placebo/PUFAs administration. Subsequently, in four subgroups, differences between the first and second measurements were calculated and tested for significance with Kruskal-Wallis test. A statistically significant increase in BMI was observed in the subgroup, which did not receive additional treatment. This suggests that additional psychotropic drug treatment in AN patients has no influence on the patients weight. For other measured parameters, the differences were not statistically significant.

## 4. Discussion

The standard treatment programme applied in the Department of Children and Adolescent in the Institute of Psychiatry and Neurology (Żechowski *et al.*, 2010) appeared to be highly effective in the treatment of anorexia nervosa. Omega-3 PUFAs supplementation as an add-on was not significantly better than placebo in the treatment of AN. Moreover, placebo was found to be significantly better in some indices.

### 4.1. BMI

To the best of our knowledge, there is no previous study focusing on omega-3 PUFAs' influence on BMI in AN patients, but it is proved that PUFAs have regulatory effect on body weight, BMI and appetite (Dambso-Svendesen, Ronsholdt, Lauritzen, 2013; Micallef, Munro, Phang, Garg, 2009; Parra *et al.*, 2008; Patsalos *et al.*, 2020). Omega-3 PUFAs potency is directly proportional to the dose (Kunesova *et al.*, 2006; Parra *et al.*, 2008), so maybe a dosage increase or an extension in the duration of treatment could have an impact on BMI in the studied group.

## 4.2. Psychometric Scales

### 4.2.1. Clinical Global Impression

Some previous studies indicate that omega-3 PUFAs do not differ from placebo in reducing the severity of symptoms measured by CGI scale (Fenton, Dickerson, Boronow, Hibbeln, Knable, 2001; Keck *et al.*, 2006). The statistically significant improvement was observed only in adolescents (Barragan, Breuer, Dopfner, 2014) and bipolar patients (Nemets *et al.*, 2006). The present study is the first one to confirm the superiority of placebo (palm oil) over omega-3 PUFAs in CGI/PGI scales. Lack of efficacy in improving the AN symptoms by PUFAs should result in lack of differences as measured by CGI and PGI between active and placebo group. The phenomenon of better improvement in placebo group requires consideration. It is worth noticing that in animal models, palm oil improves the cognitive and motor functions and also have the neuroprotective effect (Ladeia, Costa-Matos, Barata-Passos, Costa-Guimares, 2008). So the specific positive effect of palm oil as a placebo in the current study cannot be excluded.

### 4.2.2. Eating attitude test-26

To the best of our knowledge, this is the first RCT systematically assessing the PUFAs effect on eating disorders and EAT-26 results. No difference between PUFAs and placebo was observed in that study.

### 4.3. Placebo

To our knowledge, there are no studies concerning palm oil influence on eating disorders outcome. However, some studies have shown its triacylglycerol – reducing effect (Goplina *et al.*, 2014) or protective effects on brain white matter (Su, Hang, Chiu, Shen, 2003), similar as the PUFAs' effect. That raises the question if palm oil is a good placebo for such a trial.

### 4.4. Strengths and limitations

The main limitation of the study is the add-on design, where the study drug was combined with highly effective, intensive hospital treatment. Thus, we cannot exclude the possibility that a “ceiling effect” was obtained in the placebo group, and the effect of PUFA is not possible to observe. However, the authors do not consider the PUFA-3 monotherapy for ethical reasons.

As discussed above, the palm oil used in placebo arm might not be the best choice.

In this study, the dosage of omega-3 PUFAs and duration of the trial is similar to many other studies conducted mainly in patients suffering from depression and bipolar disorder (Su *et al.*, 2003; Su *et al.*, 2008). However, in contrast to episodic course of affective disorders, eating disorders are chronic conditions, with

relatively stable clinical presentation. Thus, maybe a longer term supplementation may have better effect on the improvement. We, however, cannot exclude the possibility that in this specific AN patients population, palm oil supplementation is also associated with higher treatment efficacy. Inpatient AN sample is only a subgroup of all patients suffering from anorexia, probably with more severe illness course. Further research should include control group with no-fat placebo. Assessment of the concentration of omega-3 PUFAs in the blood or in the erythrocytes' membranes would also be helpful.

## 1. Wstęp

Jadłowstręt psychiczny (AN) jest zaburzeniem odżywiania charakteryzującym się radykalnym ograniczaniem ilości przyjmowanych pokarmów, obawą przed przybieraniem na wadze oraz zaburzonym wizerunkiem własnego ciała. Przewlekłe niedożywienie ma niekorzystny wpływ na układ hormonalny, sercowo-naczyniowy i układ mięśniowo-szkieletowy, a także na parametry metaboliczne, takie jak poziom lipidów czy markery wątrobowe. W badaniach neuroobrazowych obserwowano zmniejszenie (zwykle odwracalne) objętości mózgu i poszerzenie komór, głównie w związku z redukcją objętości istoty szarej (Kraeft i wsp. 2013). Zmiany we wszystkich głównych układach neuroprzekaźników mogą wyjaśniać współwystępowanie innych zaburzeń psychiatrycznych (Gauthier i wsp. 2014). Najczęściej współwystępujące zaburzenia psychiczne to depresja, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, napady lęku, fobia społeczna lub uogólnione zaburzenia lękowe. Ponadto u osób z bulimicznym podtypem anoreksji może współwystępować uzależnienie od alkoholu lub innych substancji oraz zaburzenie kontroli impulsów. Można także zaobserwować deficyty w sferze poznania społecznego bądź deficyty poznawcze (Roberts i wsp. 2013).

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 (PUFA) są głównymi składnikami fosfolipidów i są kluczowymi składnikami komórki i błon wewnątrzkomórkowych neuronów i innych komórek organizmu. Stanowią one około 25% suchej masy mózgu i są odpowiedzialne za wiele procesów regulacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym obejmujących funkcje poznawcze i stabilność nastroju. Ssaki nie są w stanie syntezować kwasów tłuszczowych omega-3 *de novo*, ale są w stanie pozyskać kwasy omega-3 o krótszym łańcuchu z pożywienia i przekształcać je w PUFA o długim łańcuchu (LC). Proces ten jednakże nie ma wystarczającej wydajności dla zaspokojenia wszystkich potrzeb organizmu i może ulec dalszemu spowolnieniu z powodu starzenia

To our best knowledge, this is the first randomised clinical trial assessing PUFA efficacy in eating disorders.

## 5. Conclusion

The study confirmed high effectiveness of the complex therapeutic inpatient programme. In this setting, add-on treatment with omega-3 PUFAs appears not to be associated with additional benefits, and specific positive effect of palm oil used in the current study as placebo cannot be excluded. ■

się jednostki. Konieczne jest zatem pozyskiwanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z pożywienia. Zwyczaje dietetyczne występujące w zachodnim kręgu kulturowym nie zapewniają odpowiedniej ilości PUFA (Austin i wsp. 2011). To powoduje nierównowagę proporcji kwasów omega-3 : omega-6. Osoby cierpiące na AN mają tendencję do ograniczania ilości tłuszczu w diecie, dlatego przypuszcza się, że występuje u nich niedobór kwasów tłuszczowych omega-3. Coraz więcej badań sugeruje, że u wielu pacjentów cierpiących na zaburzenia psychiczne stężenie PUFA omega-3 we krwi lub błonach komórkowych jest zmniejszone (Assies i wsp. 2001; Bell i wsp. 2000; Ross 2007; Burgess i wsp. 2000; McNamara i wsp. 2007; McNamara i wsp. 2010; Yehuda i wsp. 2002). Dotychczasowe prace wskazywały na pozytywny wpływ suplementów zawierających PUFA omega-3 w tych populacjach (Amminger i wsp. 2007; Ayton i wsp. 2004a, 2004b; Fraguas i wsp. 2019; Nemets i wsp. 2006; Peet and Horrobin 2002; Richardson i Montgomery 2005; Richardson i Puri 2002; Sinn i Bryan 2007). W AN, pomimo poczucia głodu oraz zmniejszonego spożycia tłustych pokarmów, nie obserwuje się spadku stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych (kwasu  $\alpha$ -linolenowego – ALA i kwasu linolowego – LA). Jednym z wyjaśnień może być to, że LA jest uwalniany z tkanki tłuszczowej i kompensuje w ten sposób niedobór kwasów tłuszczowych pochodzących z diety. Ponieważ jednak LA jest bardzo słabym źródłem długołańcuchowych PUFA, poziom tych kwasów, głównie EPA i DHA, jest znacznie obniżony (Caspar-Bauguil i wsp. 2012; Matzkin i wsp. 2006). Amerykańskie Stowarzyszenie Psychiatryczne (APA Practice Guideline, wydanie trzecie) oraz Amerykańska Akademia Psychiatrii Dzieci i Młodzieży (Lock i La Via 2015) zalecają rehabilitację żywieniową, interwencje psychospołeczne i terapię rodzinną jako leczenie pierwszego rzutu AN. Dowody potwierdzające skuteczność stosowania leków w celu przywrócenia masy ciała, zapobiegania nawrotom lub leczenia przewlekłej AN są ograniczone. Wstępne doniesienia

wykazały skuteczność suplementacji PUFA omega-3 w leczeniu AN (Ayton i wsp. 2004a, 2004b), chociaż nie przeprowadzono randomizowanych badań z podwójnie ślepią próbą i kontrolowanych placebo. Natomiast kontrolowane badanie, choć z udziałem niewielkiej liczby osób, nie potwierdziło skuteczności kwasów PUFA w odniesieniu do towarzyszących anoreksji zaburzeń lękowych (Manos i wsp. 2018). Obecna praca, według naszej najlepszej wiedzy, jest pierwszą randomizowaną i zaślepioną próbą kliniczną skuteczności PUFA omega-3 w przypadku objawów anoreksji.

## 2. Metoda

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną przy Instytucie Psychiatrii i Neurologii.

### 2.1. Osoby badane

Do badania włączono 61 dziewcząt (12–19 lat) kolejno hospitalizowanych w oddziale Psychiatrii Dzieci i Młodzieży w okresie od września 2012 r. do października 2014 r., u których zdiagnozowano AN zgodnie z DSM-IV-TR (APA 2000), które i których rodzice wyrazili zgodę na udział w badaniu i podpisali formularz świadomej zgody. Kryteria wykluczenia obejmowały suplementację kwasów tłuszczowych lub psychofarmakoterapię (np. leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne) w ciągu ostatnich 28 dni, poważne problemy medyczne w wywiadzie, nieprawidłowości w testach laboratoryjnych. W okresie badania jedna pacjentka została wyłączona z badania ze względu na wzrost poziomu enzymów wątrobowych. Sześć pacjentek wycofało swoją zgodę na udział w badaniu. W związku z tym badanie ukończyły 53 osoby.

### 2.2. Protokół badania

#### 2.2.1. Diagnoza

Proces diagnostyczny miał charakter kilkusetapowy. Wstępna diagnoza była formułowana przez lekarza prowadzącego na podstawie częściowo ustrukturyzowanego wywiadu, standardowo stosowanego w oddziale, przeprowadzanego z pacjentką i jej rodzicami przy przyjęciu. Ostateczna diagnoza była ustalana po badaniu psychiatrycznym przeprowadzonym przez doświadczonego psychiatrę dziecięcego, obserwacji szpitalnej i dyskusji w zespole terapeutycznym.

#### 2.2.2. Procedura

Badanie miało charakter randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania obejmującego leczenie w zakresie ramienia aktywnej interwencji i ramienia placebo przez 70 dni. Oprócz badanego leku wszyscy pacjenci otrzymywali typowe leczenie (TAU). Wszyscy pacjenci

uczestniczyli w programie behawioralnym zogniskowanym na procesie rehabilitacji masy ciała połączonym z programem psychoterapeutycznym i farmakoterapią w razie potrzeby. Program behawioralny trwa 12 tygodni i składa się z czterech faz. W zależności od percentyla prawidłowej masy ciała wprowadza się nadzór i przywileje (Żechowski i wsp. 2010). Oprócz programu behawioralnego pacjentki odbywały także terapię grupową (dwa razy w tygodniu), psychoedukację, muzykoterapię, terapię poznawczą i treningi neurokognitywne (każde z zajęć raz w tygodniu). W razie potrzeby stosowano farmakoterapię. Stosowano leki przeciwdepresyjne (mianseryna, fluoksetyna, sertralina, mirtazapina) i leki przeciwpsychotyczne (olanzapina i risperidon). W punkcie początkowym i końcowym badania dokonywano oceny stanu fizycznego i psychicznego. U pacjentek, które ukończyły dwunastotygodniowy program leczenia AN (16 osób zarówno z grupy placebo, jak i aktywnej), obie oceny miały miejsce w trakcie hospitalizacji. W przypadku wcześniejszego wypisu ze szpitala druga ocena miała miejsce podczas wizyty ambulatoryjnej w ciągu 3 dni po ostatniej dawce badanego produktu.

### 2.3. Aktywne leczenie oraz placebo

PUFA i kapsułki placebo zostały dostarczone przez Vifor SA (jako dotacja na wsparcie badań). Aktywnym leczeniem był suplement diety (eye q™) zapewniający dzienną dawkę 558 mg kwasu eikozapentaenowego (EPA), 174 mg kwasu dokozaheksaenowego (DHA) (oba omega-3 PUFA) i 60 mg kwasu gamma-linolenowego (GLA), omega-6 PUFA. Dawka ta okazała się skuteczna we wcześniejszych badaniach dotyczących innych zaburzeń psychicznych, zarówno u nastolatków, jak i dorosłych (Amminger i wsp. 2007; Ayton i wsp. 2004a, 2004 b; Nemets i wsp. 2006; Peet i Horrobin 2002; Richardson i Puri 2002; Sinn i Bryan 2007). Kapsułki placebo miały analogiczny kolor i wygląd. Zawierały średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT) z oleju palmowego z dodatkiem mikro-frakcji oleju z ryb, co pozwalało uzyskać rybi aromat i smak podobny do substancji aktywnej.

### 2.4. Metoda

Proces diagnostyczny został opisany powyżej.

#### 2.4.1. Badanie fizykalne

Ocena fizyczna obejmowała pomiar wzrostu i masy ciała oraz obliczenie wskaźnika masy ciała (BMI). Przeprowadzono również badanie pediatryczne, wykonywano badania laboratoryjne i elektrokardiogram, aby wykluczyć współistniejące zaburzenia somatyczne.

#### 2.4.2. Ocena stanu psychicznego

Oceny stanu psychicznego dokonywano z wykorzystaniem następujących narzędzi:

- Clinical Global Impression-Severity Scale – CGI-S to powszechnie stosowana 7-punktowa skala, w której klinicysta dokonuje ogólnej oceny stanu zdrowia pacjenta (CGI-S) (Bech 1993).
- Patient Global Impression Scale (PGI). PGI to 7-punktowa skala samooceny zawierająca analogiczne punkty co CGI.
- Kwestionariusz Postaw Wobec Odżywiania (Eating Attitude Test-26, EAT-26) – to zwalidowane, krótkie, samoopisowe narzędzie, przydatne do wykrywania zaburzeń odżywiania (Garner i wsp. 1982). Ze względu na samoopisowy charakter skali rzetelność uzyskiwanych wyników bywa podawana w wątpliwość (Constantin i wsp. 2014; Al-Adawi i wsp. 2002).

## 2.5. Analiza statystyczna

Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu IBM SPSS, wersja 22. Zmienne o rozkładzie normalnym i nieparametrycznym analizowano odpowiednio za pomocą testu t i testu U Manna-Whitneya, a zmienne kategoryjne analizowano za pomocą testu chi-kwadrat. Do analizy czterech grup zastosowano test Kruskala-Wallis. Za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p \leq 0,05$ , a za poziom tendencji statystycznej  $p \leq 0,08$ . Badanie zostało odśledzone po zakończeniu analizy statystycznej.

## 3. Wyniki

### 3.1. Dane demograficzne

Spośród 61 pacjentek włączonych do badania ukończyły je 53 osoby. Nie stwierdzono różnic w zakresie danych demograficznych pomiędzy badanymi, które ukończyły badanie, a tymi, które nie ukończyły badania. Dwaście osiem dziewcząt otrzymało suplement PUFA omega-3, a 25 otrzymało placebo. Z powodu współistniejących objawów psychiatrycznych podczas badania zastosowano dodatkowe leczenie farmakologiczne u 28 osób (15 przydzielonych do grupy aktywnej i 13 do grupy placebo). U dziesięciu dziewcząt stosowano leki przeciwpsychotyczne, u szesnastu leki przeciwdepresyjne, zaś u dwóch osób leki z obu grup. Wszystkie oprócz jednej badanej (pochodzenia azjatyckiego) były rasy białej.

### 3.2. Skuteczność terapii

#### 3.2.1. Cała grupa badana

Pod koniec badania cała grupa ( $n = 53$ ) wykazała znaczną poprawę we wszystkich ocenianych parametrach w porównaniu z punktem początkowym badania. Dane zestawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Wyniki początkowe i końcowe dla wszystkich uczestników, którzy ukończyli badanie, bez podziału na grupy

	Punkt początkowy $n = 53$		Punkt końcowy $n = 53$		Z	p
	średnia	SD	średnia	SD		
BMI	14,78	1,57	17,28	1,18	-6,32	<0,0005
CGI-S	5,11	1,11	3,46	1,25	-5,90	<0,0005
PGI	3,98	1,37	2,96	1,18	-3,77	<0,0005
EAT-26	29,05	19,41	14,13	16,81	-5,50	<0,0005

BMI – wskaźnik masy ciała, CGI-S – globalne wrażenie kliniczne – nasilenie, PGI – globalne wrażenie pacjenta, EAT-26 – kwestionariusz podstaw wobec odżywiania, SD – odchylenie standardowe

### 3.2.2. Porównanie grup

#### 3.2.2.1. Punkt początkowy badania

W punkcie początkowym badania nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie BMI i wyników skal psychometrycznych pomiędzy grupą przyjmującą (później) PUFA i grupą placebo. Jednakże pomimo randomizacji zaobserwowano istotną statystycznie różnicę wieku między grupą PUFA i grupą placebo (odpowiednio lat:  $15,78 \pm 1,56$  vs.  $16,60 \pm 1,54$ ).

#### 3.2.2.2. Punkt końcowy badania

W punkcie końcowym badania nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie wartości BMI oraz skal EAT-26 i PGI. Istotna statystycznie różnica dotyczyła końcowego wyniku skali CGI (test Manna-Whitneya,  $U = 217$ ,  $p = 0,015$ ) – na korzyść grupy placebo (mniejsze nasilenie objawów w grupie placebo). Wyniki przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2.** Punkt końcowy badania. Porównanie między grupą aktywnej interwencji i grupą placebo

	Omega-3 PUFA $n = 28$		Placebo $n = 25$		U	p
	średnia	SD	średnia	SD		
BMI	17,12	1,33	17,37	0,92	313,0	0,509
CGI-S	3,89	1,20	3,04	1,17	217,0	0,015*
PGI	3,21	1,17	2,72	1,17	275,0	0,171
EAT-26	17,68	19,23	10,64	13,21	288,5	0,272

BMI – wskaźnik masy ciała, CGI-S – globalne wrażenie kliniczne – nasilenie, PGI – globalne wrażenie pacjenta, EAT-26 – kwestionariusz podstaw wobec odżywiania, SD – odchylenie standardowe, gwiazdka (\*) – wskazuje na statystycznie znaczącą różnicę

W następnym kroku analizowano zmianę parametrów między punktem początkowym a punktem końcowym w podziale na grupy PUFA i placebo. Uczestniczki, u których suplementowano PUFA omega-3, uzyskały większy wzrost BMI w porównaniu z grupą placebo, jednakże wynik ten nie był istotny statystycznie. Natomiast w grupie placebo w porównaniu z grupą aktywną zaobserwowano większą poprawę – różnica na poziomie trendu



statystycznego – w skali PGI. Nieistotne statystycznie różnice dotyczyły poprawy w CGI-S oraz wyniku EAT-26. Dane zestawiono w tabeli 3.

**Tabela 3.** Porównanie zmiany w analizowanych parametrach między punktem początkowym a punktem końcowym badania w grupie aktywnej interwencji i w grupie placebo

Zmiany wartości parametrów w czasie badania	Omega-3 PUFA n = 28		Placebo n = 25		U	p
	średnia	SD	średnia	SD		
BMI-R	2,60	1,50	2,20	1,40	302,5	0,397
CGI-S-R	1,29	1,27	1,72	1,10	267,0	0,116
PGI-R	0,64	1,73	1,40	1,58	250,0	0,070*
EAT-26-R	14,39	17,78	16,04	15,56	330,5	0,728

BMI – wskaźnik masy ciała, CGI-S – globalne wrażenie kliniczne – nasilenie, PGI – globalne wrażenie pacjenta, EAT-26 – kwestionariusz podstaw wobec odżywiania, SD – odchylenie standardowe, gwiazdka (\*) – wskazuje trend statystyczny

### 3.3. Wpływ dodatkowego leczenia psychotropowego

Psychofarmakoterapia może wpłynąć na skuteczność leczenia i spowodować przyrost masy ciała. Uczestniczki zostały podzielone na grupy na podstawie zmiennych „leczenie farmakologiczne” i „placebo / PUFA”. Następnie w czterech podgrupach obliczono różnice między pierwszym i drugim pomiarem i przetestowano pod kątem istotności za pomocą testu Kruskala-Wallis. Stwierdzono statystycznie większy wzrost BMI w podgrupie, która nie otrzymała dodatkowego leczenia. Wyniki sugerują, że dodatkowe leczenie psychotropowe u pacjentów z AN nie ma wpływu na masę ciała pacjentów. W przypadku innych mierzonych parametrów różnice nie były istotne statystycznie.

## 4. Dyskusja

Standardowy program leczenia stosowany w Klinice Dzieci i Młodzieży Instytutu Psychiatrii i Neurologii (Żechowski i wsp. 2010) okazał się skuteczny w leczeniu anoreksji. Stosowana dodatkowo suplementacja kwasów tłuszczowych omega-3 nie przyniosła znacząco lepszych rezultatów niż placebo, a w zakresie niektórych parametrów większą poprawę obserwowano w grupie placebo.

### 4.1. BMI

Choć według naszej wiedzy nie prowadzono dotychczas badań dotyczących wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 na BMI u pacjentów z AN, dotychczasowe badania wskazują, że PUFA mają regulacyjny wpływ na

masę ciała, BMI i apetyt (Damsbo-Svendesen i wsp. 2013; Micallef i wsp. 2009; Parra i wsp. 2008; Patsalos i wsp. 2020). Działanie kwasów tłuszczowych omega-3 PUFA jest wprost proporcjonalne do dawki (Kunesova i wsp. 2006; Parra i wsp. 2008), więc może zwiększenie dawki lub wydłużenie czasu trwania leczenia mogłoby mieć wpływ na BMI w badanej grupie.

## 4.2. Skale psychometryczne

### 4.2.1. Ogólne wrażenie kliniczne

Niektóre wcześniejsze badania wskazują, że kwasy tłuszczowe omega-3 nie różnią się od placebo pod względem zmniejszania nasilenia objawów mierzonych za pomocą skali CGI (Fenton i wsp. 2001; Keck i wsp. 2006). Istotną statystycznie poprawę zaobserwowano u młodzieży (Barragan i wsp. 2014) i pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Nemets i wsp. 2006). Niniejsze badanie jest pierwszym, w którym zaobserwowano przewagę placebo (oleju palmowego) nad omega-3 PUFA w zakresie wyników skal CGI / PGI. Brak skuteczności w redukcji objawów AN przez PUFA powinien skutkować brakiem różnic mierzonych za pomocą CGI i PGI między grupą aktywną i placebo. Zjawisko większej poprawy w grupie placebo wymaga rozważenia. Warto zauważyć, że w modelach zwierzęcych olej palmowy poprawia funkcje poznawcze i motoryczne, a także ma działanie neuroprotektoryjne (Ladeia i wsp. 2008). Dlatego nie można wykluczyć konkretnego pozytywnego wpływu oleju palmowego w bieżącym badaniu.

### 4.2.2. Eating attitude test-26

Według naszej wiedzy jest to pierwsze randomizowane, zaślepione badanie oceniające wpływ PUFA na zaburzenia odżywiania i wyniki EAT-26. W tym badaniu nie zaobserwowano różnicy między PUFA a placebo.

## 4.3. Placebo

Według naszej wiedzy nie ma badań dotyczących wpływu stosowania oleju palmowego na proces leczenia zaburzeń odżywiania. Jednak niektóre badania wykazały jego działanie zmniejszające poziom triacyloglicerolu (Gopalan i wsp. 2014) lub działanie ochronne na istotę białą mózgu (Su i wsp. 2003), podobne do działania PUFA. Rodzi to pytanie, czy olej palmowy jest dobrym placebo dla takiej próby.

## 4.4. Ograniczenia i mocne strony badania

Głównym ograniczeniem badania jest stosowanie substancji aktywnej jako uzupełnienia standardowego leczenia. Badany lek był łączony z wysoce skutecznym, intensywnym leczeniem szpitalnym. Dlatego nie możemy wykluczyć możliwości, że został uzyskany „efekt sufitu” i nie można zaobserwować efektu PUFA. Monoterapia

PUFA-3, bez innych oddziaływań, byłyby jednak niemożliwa ze względów etycznych.

Można się również zastanawiać, ze względów przedstawionych we wcześniejszych partiach artykułu, czy wybór oleju palmowego jako substancji placebo był optymalny.

W niniejszym badaniu dawkowanie kwasów tłuszczowych omega-3 i czas trwania badania był podobny do wielu innych badań, prowadzonych głównie u pacjentek cierpiących na depresję i/lub zaburzenia afektywne dwubiegunowe (Su i wsp. 2003; Su i wsp. 2008). Jednakże, o ile zaburzenia afektywne mają przebieg epizodyczny, o tyle zaburzenia odżywiania są schorzeniem przewlekłym o względnie stabilnym obrazie. Stąd być może właściwa byłaby suplementacja PUFA przez dłuższy okres czasu niż w obecnym badaniu. Nie możemy jednak wykluczyć możliwości, że w tej konkretnej populacji pacjentów z AN suplementacja oleju palmowego wiąże się również z większą skutecznością leczenia. Niewątpliwie pacjentki potrzebujące leczenia szpitalnego stanowią jedynie podgrupę wszystkich chorych, prawdopodobnie cechującą

się poważniejszym przebiegiem choroby. Dalsze badania powinny uwzględniać zastosowanie beztłuszczowego placebo. Pomocna byłaby również ocena stężenia kwasów tłuszczowych omega-3 we krwi lub błonach erytrocytów.

Pomimo tych ograniczeń, według naszej wiedzy jest to pierwsze randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność PUFA w przypadku objawów zaburzeń odżywiania.

## 5. Wnioski

Badanie potwierdziło wysoką skuteczność złożonego programu terapeutycznego dla pacjentów hospitalizowanych. W tej sytuacji dodatkowe leczenie za pomocą kwasów omega-3 PUFA wydaje się nie wiązać z dodatkowymi korzyściami w porównaniu z zastosowanym placebo; równocześnie nie można wykluczyć pozytywnego efektu oleju palmowego stosowanego w bieżącym badaniu jako placebo. ■

Authors report no conflict of interest. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Supplements and placebos were supplied by Vifor SA. / Suplementy i placebo dostarczyła firma Vifor SA.  
The study was registered on [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Identifier: NCT01761942.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: The study was conducted as part of Agnieszka Piróg-Balcerzak's doctoral dissertation, under the guidance of prof. Filip Rybakowski. Agnieszka Piróg-Balcerzak was responsible for planning the study, collecting data, examining patients and writing this article. Other authors took part in collecting data and editing the final version of the article. / Badanie zostało przeprowadzone w ramach rozprawy doktorskiej Agnieszki Piróg-Balcerzak, pod kierunkiem prof. Filipa Rybakowskiego. Agnieszka Piróg-Balcerzak była odpowiedzialna za zaplanowanie badania, gromadzenie danych, badanie pacjentów oraz napisanie niniejszej pracy. Pozostali autorzy wzięli udział w gromadzeniu danych i redakcji ostatecznej wersji artykułu.

## References / Piśmiennictwo

- Al-Adawi S, Dorvlo AS, Burke DT, Moosa S, Al-Bahlani S. A survey of anorexia nervosa using Arabic version of the EAT-26 and "gold standard" interviews among Omani adolescents. *Eat Weight Disord* 2002; 7 (4): 304–11.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. TR (DSM-4). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
- Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: A double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*. 2007; 61:551–553.
- Assies J, Lieveer R, Vreken P, Wanders RJA, Dingemans PMJA, Linszen DH. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry* 2001;49:510–522.
- Austin GL, Ogden LG, Hill JO. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971–2006. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(4): 836–43.
- Ayton AK, Azaz A, Horrobin DF. Rapid improvement of severe anorexia nervosa during treatment with ethyl-eicosapentaenoate and micronutrients. *Eur Psychiatry* 2004; 19(5): 317–9 (a).
- Ayton AK, Azaz A, Horrobin DF. A pilot open case series of Ethyl-EPA supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71(4): 205–209 (b).
- Barragan E, Breuer D, Dopfner M. Efficacy and safety of omega 3/6 fatty acids, methylphenidate, and a combined treatment in children with ADHD. *J Atten Disorder*. Jan, 24, 2014.
- Bech P. Scale for assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr. Scand*. 1993, 87, suppl. 372.
- Bell JG, Sargent JR, Tocher DR, Dick JR. Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2000; 63:21–25.

11. Burgess JR, Stevens L, Zhang W, Peck L. Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 327S–330S.
12. Caspar-Bauguil S, Montastier E, Galinon F, Frisch-Benarous D, Salvayre R, Ritz P. Anorexia nervosa patients display a deficit in membrane long chain poly-unsaturated fatty acids. *Clin Nutr.* 2012 Jun; 31(3): 386–90.
13. Constaín GA, Ricardo Ramírez C, Rodríguez-Gázquez Mde L, Alvarez Gómez M, Marín Múnera C, Agudelo Acosta C. Diagnostic validity and usefulness of the Eating Attitudes Test-26 for the assessment of eating disorders risk in a Colombian female population. *Aten Primaria.* 2014; 46 (6): 283–9.
14. Damsbo-Svendensen S, Rønsholdt MD, Lauritzen L. Fish-oil supplementation increases appetite in healthy adults. A randomized controlled cross-over trial. *Appetite.* 2013; 66: 62–6.
15. Fenton WS, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln JR, Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 2071–2074.
16. Fraguas D, Díaz-Caneja CM, Pina-Camacho L, Moreno C, Durán-Cutilla M, Ayora M, González-Vioque E, de Matteis M, Hendren RL, Arango C, Parellada M. Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2019 Nov; 144(5).
17. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garnfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med.* 1982 nov; 12(4): 871–8.
18. Gauthier C, Hassler C, Mattar L, Launay JM, Calleebert J, Steiger H, Melchior JC, Fallisard B, Berthoz S, Mourier-Solleillant V, Lang F, Delorme M, Pommereau X, Gerardin P, Bioulac; EHVAN Group, Godart N. Symptoms of depression and anxiety in anorexia nervosa: links with plasma tryptophan and serotonin metabolism. *Psychoneuroendocrinology.* 2014; 39: 170–8.
19. Gopalan Y, Shuaib IL, Magosso E, Ansari MA, Abu Bakar MR, Wong JW, Khan NA, Liang WC, Sundram K, Ng BH, Karuthan C, Yuen KH. Clinical investigation of the protective effects of palm vitamin E tocotrienols on brain white matter. *Stroke.* 2014; 45(5): 1422–8.
20. Keck PE, Mintz J, McElroy SL, Freeman MP, Suppes T, Frye MA, Altshuler LL, Kupka R, Nolen WA, Leverich GS, Denicoff KD, Grunze H, Duan N, Post RM. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2006; 60: 1020–1022.
21. Kraeft JJ, Uppot RN, Heffess AM. Imaging findings in eating disorders. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 200(4): W328–W335.
22. Kunesová M, Braunerová R, Hlavatý P, Tvrzická E, Stanková B, Skrha J, Hilgertová J, Hill M, Kopecký J, Wagenknecht M, Hainer V, Matoulek M, Parížková J, Zák A, Svacina S. The influence of n-3 polyunsaturated fatty acids and very low calorie diet during a short-term weight reducing regimen on weight loss and serum fatty acid composition in severely obese women. *Physiol Res.* 2006; 55 (1): 63–72.
23. Ladeia AM, Costa-Matos E, Barata-Passos R, Costa Guimaraes A. A palm oil-rich diet may reduce serum lipids in healthy young individuals. *Nutrition.* 2008; 24(1): 11–5.
24. Lock J, La Via MC. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with eating disorders AACAP 2015. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2015 May; 54(5): 412–25.
25. Manos BE, Bravender TD, Harrison TM, Lange HLH, Cottrill CB, Abdel-Rasoul M, Bonny AE. A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of anxiety in adolescents with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2018 Dec; 51(12): 1367–1372.
26. Matzkin VB, Geissler C, Coniglio R, Selles J, Bello M. Cholesterol concentration in patient with anorexia nervosa and in healthy controls. *Int J Psychiatr Nurs Res.* 2006; 11(2): 1283–93.
27. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, Richtand NM. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 17–24.
28. McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey GN. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 1573–2517, 2010; Vol. 126 (1–2): 303–311.
29. Micallef M, Munro I, Phang M, Garg M. Plasma n-3 Polyunsaturated Fatty Acids are negatively associated with obesity. *Br J Nutr.* 2009; 102 (9): 1370–4.
30. Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker R. H. Omega-3 treatment of childhood depression: A controlled, double blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1098–1100.
31. Parra D, Ramel A, Bandarra N, Kiely M, Martínez JA, Thorsdottir I. A diet rich in long chain omega-3 fatty acids modulates satiety in overweight and obese volunteers during weight loss. *Appetite.* 2008; 51(3): 676–80.
32. Patsalos O, Mavrogiannidis T, Dalton B, Field CJ, Himmerich H. Phosphatidylcholine Containing Long Chain Omega-3 Fatty Acids: a Treatment Adjunct for Patients with Anorexia Nervosa? *Psychiatr Danub.* 2020 Spring; 32(1): 55–59.
33. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; 59: 913–919.
34. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders , 3<sup>rd</sup> edition, APA Practice Guideline.
35. Richardson AJ, Montgomery P. The Oxford-Durham study: a randomised, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 2005; 115: 1360–1366.
36. Richardson AJ, Puri BK. A randomised double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 233–239.
37. Roberts ME, Tchanturia K, Treasure JL. Is attention to detail a similarly strong candidate endophenotype for anorexia nervosa and bulimia nervosa? *World J. Biol. Psychiatry* 2013; 14(6): 452–463.
38. Ross BM. Omega-3 fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. *Med Hypotheses.* 2007; 68: 515–524.
39. Sinn N, Bryan J. Effect of supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients on ADHD-related problems with attention and behavior. *J Dev Behav Pediatr* 2007; 28: 82–9162.

40. Su KP, Huang SY, Chiu TH, Huang KC, Huang CL, Chang HC, Pariante CM. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 644–651.
41. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eu. Neuropsychopharmacol*. 2003; 13: 267–271.
42. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol. Aging*. 2002; 23: 843–853.
43. Żechowski C, Namysłowska I, Jakubczyk A., Siewierska A, Bażyńska AK. Program leczenia zaburzeń odżywiania w oddziale psychiatrycznym dla młodzieży – refleksje i dylematy po 20 latach doświadczeń. *Psychiatr. Psychol. Klin.* 2010, 10(1), 25–30.