

Anoreksiya Nervozada Hormonal Değişimler

Bilge Burçak Annagür¹,
Selma Bozkurt Zincir²

¹Yard. Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi,
Selçuklu Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Konya - Türkiye
²Psikiyatrist, Erenköy Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Anoreksiya nervozada hormonal değişimler

Anoreksiya nervozada, 12-18 yaşları arasında başlayan ve kilo alma korkusu yüzünden bilinçli olarak aşırı zayıf kalma çabaları ile süren bir bozuktur. Çoğunlukla kızlarda görülür. Genç kadınlar arasında yaygınlığı %0.3'dür. Anoreksiya nervozada görülen endokrinolojik değişikliklerin birincil bir endokrin bozukluk olmadığı, ileri derecede aç kalmaya ve kilo kaybına bağlı olduğu görüşü kabul edilmektedir. Anoreksiya nervozada uzun süren açlık ve kilo kaybının vücutta organ ve sistemlere ciddi negatif etkileri bulunmaktadır. Kronik bir hastalık olması ve metabolik etkilerin tehlikeli boyutlara ulaşabilmesi bakımından, mortalitesi yüksek bir hastalıktır.

Bu derlemede, anoreksiya nervozada oluşan hormonal değişimler ve etkileşimler ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Anoreksiya nervozada, endokrinolojik değişimler, yeme bozuklukları

ABSTRACT

Endocrinological changes in anorexia nervosa

Anorexia nervosa is an eating disorder that begins between the ages of 12 to 18 and characterized by conscious trials of being excessively thin because of weight gain fears. Anorexia nervosa is mostly seen in girls and lifetime prevalence among young women is approximately 0.3%. It is suggested that endocrinological changes seen in anorexia nervosa are not due to primary endocrinological disorders and that they are usually common consequences of long duration fasting and excessive weight loss. There are several serious negative effects of losing weight and long duration fasting on the organ systems. Anorexia nervosa has a high mortality rate due to the metabolic effects that can reach dangerous levels although the disease may become chronic.

In this review, endocrinological changes and their interactions in anorexia nervosa are evaluated.

Key words: Anorexia nervosa, endocrinological changes, eating disorders

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Yard. Doç. Dr. Bilge Burçak Annagür
Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi,
Psikiyatri AD, Konya - Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
bilgeannagur@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
17 Mayıs 2011 / May 17, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
30 Haziran 2011 / June 30, 2011

GİRİŞ

Anoreksiya nervozada (AN), 12-18 yaşları arasında başlar ve kilo alma korkusuyla birlikte, çoğunlukla kızlarda görülür. Genç kadınlar arasında yaygınlığı %0.3'dür (1). Son 20-30 yılda görülme sıklığının arttığı düşünülmektedir (2). AN'nin oluş nedenleri bilinmemektedir. Etiyolojide, biyolojik ve psikososyal nedenlerin birlikte rol oynadığı sanılmaktadır.

AN'de görülen endokrinolojik değişikliklerin birincil bir endokrin bozukluk olmadığı, ileri derecede aç kalmaya ve kilo kaybına bağlı olduğu görüşü kabul edilmektedir. Öte yandan, hastalığın başlangıç dönemindeki amenorenin, gonadotropin salıverici hormonun (GRH) salgılanmasındaki düşüklüğe bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu hormonun beyinde serotonerjik, dopaminerjik ve opioid sistemde meydana gelen bozulmalar sonucu azaldığı varsayılmaktadır (3,4). Bu verilerin yanı sıra, bazı hipotalamus tümörlerinde AN'dekine benzer

belirtilerin (kaşeksi, hiperaktivite, zayıflamaya karşı aldırılmazlık) görülmesi, AN'de birincil bir hipotalamik işlev bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir (2,5).

AN'de uzun süren açlık ve kilo kaybının, vücuttaki organ ve sistemlere ciddi boyutta olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kronik olması ve metabolik etkilerin tehlikeli boyutlara ulaşabilmesi bakımından, mortalite oranı yüksek (%5-6) bir hastalıktır (6).

Bu derlemede, AN'de oluşan hormonal değişimler ve etkileşimler ele alınmıştır.

Kortizol Salınımında Değişim

Kortikotropin salıverici hormon (CRH), paraventricüler nükleusa yerleşik nöronlar tarafından sentezlenir ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizolün salınımını uyarır. Uzayan beslenme azlığına adaptif cevap olarak, stres steroidleri artış gösterir. Hipotalamustan CRH salınımındaki artışa bağlı olarak,

AN'de, plazma kortizol, serbest kortizol ve 24 saatlik kortizol düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. CRH, hayvanlarda yemenin azalmasına, hareketin artmasına ve hipotalamik hipogonadizme neden olmaktadır. AN'de psikofizyolojik belirtilerin sürmesinde CRH salınımının rolü olduğu düşünölmektedir (2).

CRH, az da olsa leptin tarafından düzenlenmektedir (7). AN'de plazma kortizol düzeyi yükselirken sirkadiyan ritmi korunmuştur (8). Yükselen plazma kortizol düzeyi, depresyon ve Cushing sendromunda olduğu gibi deksametazon ile kısmen baskılanabilir. AN'de beslenmenin başlaması ve kilo alımıyla kortizol düzeyi normale döner (9).

Tiroid Hormonlarındaki Değişim

AN'de kronik starvasyona bağlı olarak, hipotalamik-pitüiter-tiroid fonksiyonlarında bozulma ile birlikte serum triiyodotironin (T3) düzeyi düşer (düşük T3 sendromu). Bu durum, hem TRH'ye TSH yanıtının azalması ile hem de periferel tiroksinin (T4) T3'e dönüşümünün azalması ile olur. Serum T3 konsantrasyonu azalırken serbest T3 düzeyi artar. AN'de tiroid hormon düzeylerini araştıran çalışmalarda, çok değişik veriler elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda, AN hastalarının kilo alımı öncesinde, ekzojen verilen TRH'ye T3 cevabının artış gösterdiği (10), bazı çalışmalarda da, bu artışın düşük derecede olduğu belirtilmektedir (11). Bazı çalışmalarda ise, ekzojen TRH'ye T3 yanıtının, kontrol grubu ile aynı olduğu gösterilmiştir (12). Bu durum, AN'de bazal serum T3 düzeylerinin düşük olması ve uyarı ile, tahmin edilen değerlerden daha fazla oranda yükselmesi olarak açıklanmıştır.

AN hastalarının hastalık döneminde ve vücut ağırlıklarında düzelme sonrasında yapılmış olan bir çalışmada, tedavi öncesinde, düşük kilodaki AN'li bireylerde TRH'ye TSH yanıtının, sağlıklı kontrol grubundakine göre düşük düzeylerde kaldığı, aynı hastalar kilo aldıktan sonra TRH'ye TSH yanıtı belirgin olarak artmış olsa bile, yanıtın kontrol grubundakine göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (13).

AN'de bu bulgular fizyopatolojik olarak şöyle değerlendirilebilir:

1. Kronik TRH eksikliğinin neden olduğu TSH yapısında bozulma ile birlikte, TSH'nın biyolojik

aktivitesinde düşme (hipotalamik hipotiroidizm) meydana gelmektedir.

2. Kronik düşük uyarılı TSH'nın neden olduğu göreceli bir tiroid atrofişi olmaktadır.

Bulimia nervozada (BN), normal kiloya sahip olan yeme bozukluğu hastaları vardır. BN ile ilgili yapılan çalışmalarda, tiroid hormon düzeylerinin normal ya da düşük olduğu gösterilmiştir. BN'de TRH'ye TSH cevabının bozulduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (14,15). Bazı araştırmacılar BN'de görölen düşük serum T3 düzeylerinin, geçici kalorik kısıtlamaya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mitchell ve Bantle (14), BN'de görölen menstrüel siklus düzensizliği, hiperprolaktinemi ve anormal büyüme hormonu dinamiğini, hipotalamo-pitüiter disfonksiyona bağlamışlardır. Bu durumun sadece kilo azalması ve malnütrisyonu bağlı olmadığını, aynı zamanda, psikik stresin ya da yeme bozukluğunun bu bozulmayı kolaylaştırdığını belirtmişlerdir (14,16).

AN'de olan düşük leptin düzeyi tiroid bezi aktivitesini azaltırken, adrenal bezin aktivitesini arttırır. Hipotiroidizm ve hiperkortizolizm ortaya çıkar. Tiroid hormonunun vücut ısısını düzenleme görevi vardır. Üreme fonksiyonları vücuttaki ısı ayarından etkilenmektedir. Uzayan beslenme azlığına adaptif cevap olarak artan stres steroidleri ve azalan tiroid hormonları, termogenezisi ve üreme kapasitesini sınırlar (17).

Büyüme Hormonu Salınımındaki Değişim

AN'de, büyüme hormonu (GH) yükselir, insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) düzeyi düşer (18,19). GH yükselişi son yıllarda, AN'de artan ghrelin düzeyi ile açıklanmaktadır (20,21). GH bazal ve pulsatil salınımı artar. GH'nın bilinen bir etkisi de, periferde T4'ün T3'e dönüştürölmesi üzerinedir. AN'de görölen düşük T3 sendromunda, GH aktivitesi yetersizliğinin rol oynadığı, periferik bir GH direnci olduğu düşünölmektedir (22,23).

Rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) verilen AN hastalarında IGF-I düzeylerinin arttığı, tiroid hormonlarında düzelme olduğu, termogenezde iyileşme sonucu vücut ısısında düzelme olduğu, kan glukoz düzeylerinde artış olduğu ve sonuç olarak da, vücut ağırlığında düzelme olduğu gösterilmiştir (24).

Üreme Hormonlarındaki Değişim

Kızlarda menarşın başlaması için, bireyin kritik vücut ağırlığına ulaşması gereklidir. Toplumlar arasında beslenme durumundaki farklılıklarla birlikte, yıllar içerisinde menarş başlangıç yaşının giderek düşmesi söz konusu olduğu halde, bu kritik kiloya ulaşma genellikle sabit kalmaktadır (25). Menarşla birlikte yağlanmada artış olmaktadır ve 16-18 yaşlarında üreme matürasyonu sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, AN'de vücuttaki yağ yüzdesi ile amenore arasındaki ilişki saptanmıştır (26,27).

Birçok atlet, balet, dansçı veya aşırı diyet yapan kadınlarda birincil veya ikincil amenore olabilir. Aşırı egzersiz veya kilo kaybı anovuluar menstrüel siklus ya da kısalmış luteal faza neden olmaktadır. Bu bozulan üreme yeteneği, hipotalamik disfonksiyon ile açıklanmaktadır. Hipotalamik disfonksiyon ise, kilo kaybı ve aşırı zayıflıkla ilişkilidir.

Erişkin bir kadın vücudunun %26-28'i yağdan oluşur ve vücut yağı aşağıdaki 4 mekanizma ile üremeyi doğrudan etkiler (28-30):

1. Yağ dokusu, aromatisasyon yolu ile androjenleri östrojene çevirir. Vücut yağı önemli bir ekstragonadal östrojen kaynağıdır.
2. Vücut ağırlığı, dolayısıyla da yağ dokusu östrojen metabolizmasını doğrudan etkiler. Daha zayıf kadınlar daha çok katekol-östrojen üretir. Ancak bu östrojen formu daha az potenttir.
3. Obez kadınlarda ve kilolu kızlarda üreme hormonu bağlayıcı globulinin östrojen bağlama kapasitesi azalmıştır. Bu da serum serbest östradiolünün artışına neden olur.
4. Obez kadınlarda yağ dokusu steroid hormon üretebilir.

Hipotalamik amenore olan kadınlarda gondotropin salınımında değişiklikler meydana gelir.

1. LH, FSH ve östradiol seviyeleri düşer
2. Kilo kaybıyla uyumlu şekilde LHRH'ya yanıt olarak salınan LH salgılanması azalır.
3. Düşük kilodaki hastalarda ekzojen LHRH'ya cevap şekli prepubertedeki çocuklardakine benzer; FSH, LH'den daha fazla salınır. Kilo alımıyla birlikte LH salınımı da normale döner.

4. Erişkindeki 24 saatlik LH salınımı vücut ağırlığı ile ilişkilidir. Aşırı kilo kaybında bu salınım, puberte öncesi dönemdekine benzer. Kilo almaya başlayan kişilerde bu salınım menarş öncesi salınım şekline döner.

Yeme bozukluklarında üreme hormonları salınımının bozulmasını açıklayan bir diğer mekanizma, artan ghrelin etkisidir. Kronik enerji eksikliğinde, oreksijenik hormon olan ghrelin artar (31). Yapılan çalışmalarda, aşırı egzersiz yapmaya bağlı amenore olan genç kadınların ghrelin düzeyleri normalden %85 daha yüksek değerlerde saptanmıştır (32). Deneysel çalışmalarla da bu hipotez desteklenmektedir. Overleri çıkartılmış farelerde ventrikül içine verilen ghrelinin, LH'nın pulsatif salınımını hızlıca baskıladığı gözlemlenmiştir (33).

Amenore veya normalin altında LH seviyesi olan AN'li kadınlarda serum leptin düzeyleri düşüktür. Azalan leptin salınımının da, östrojen üretimini baskılayarak amenoreye neden olabileceği belirtilmektedir. Tedavi sonrasında kilolarında düzelmeye olan AN'li kadınların leptin düzeylerinin artması ile korele olarak, hipotalamik-pitüiter-gonadal eksen aktive olmakta ve serum LH ve FSH düzeyleri artmaktadır (34,35).

Ergenlik öncesi dönemde AN belirtileri başladığında, ergenlik gecikir. Eğer AN belirtileri ergenlik başladıktan sonra ortaya çıkarsa, pubertal süreç uzar ve ikincil amenoreye neden olur (31).

Olması gereken vücut ağırlığının %10-15'inin kaybindan sonra menstürasyon kesilir. Bu teorideki mekanizma şöyle açıklanmaktadır: Dopaminerjik ve opioid sistemde meydana gelen değişiklikler GRH salınımını bozmaktadır (36,37). Amenore, AN'li kadınlarda, atletik kadınlarda ortaya çıkarken, oligomenore, genelde normal kiloda olan BN'li kadınlarda ortaya çıkabilmektedir (38).

AN ve BN, kadınların yaklaşık %3'ünde görülmekte ve genellikle de ergenlik döneminde başlamaktadır (39). Özellikle 3-13 yaşları arasında aklıktan etkilenen kadınların, ilerleyen dönemde üreme yaşantılarının da etkilendiği saptanmıştır. Bu kadınların, sahip olmak istediklerinden daha az sayıda çocuklarının olduğu belirtilmektedir (40). Yeme bozukluklarında görülen beslenme yetersizliğinin neden olduğu ovülasyon ve fertilitede azalma üreme teknolojisinin yardımı ile aşılsa da,

hamilelik ve yenidoğan dönemlerindeki etkilenmeler devam etmektedir.

İnfertilite kliniğine başvuran kadınların %8'inde AN veya BN gibi bir yeme bozukluğu tanısının olduğu bildirilmiştir (41). Bu verilere karşın, beslenme azlığının infertilitede güvenilir olmayan bir öngörücü olduğu belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda, düşük kilodaki kadınların gebeliklerinin normal kilodakilerle aynı oranda olduğu gösterilmiştir (42,43).

AN ve BN olan kadınların meydana getirdiği 246 kişiden oluşan grubun uzun süren izlemlerinde, 82 hamile kadının %55'inin doğurduğu, %31'inin terapötik abortus, %13'ününse spontan abortus yaşıdığı gösterilmiştir (44). Yeme bozukluğu olanlarda, hamilelik boyunca daha yüksek oranda hiperemezis gravidarum, anemi, yetersiz kilo alımı ve yetersiz intrauterin fetal büyüme olduğu gösterilmiştir (45). Düşük kilolu kadınlarda erken doğumların da, normal kilolu kadınlara göre 4 kat yüksek olduğu belirtilmektedir (46). Özellikle AN'de sezeryan oranları, doğum sonrası komplikasyonlar, doğum sonrası depresyon ve düşük doğum ağırlıklı bebek oranları yüksek bulunmuştur (47).

Leptin ve Ghrelin Salınımı

Leptin, 1994 yılında keşfedilmiştir. Vücutta adipoz doku tarafından sentezlenir. Yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır ve pulsatil olarak yemeklerden 2- 3 saat sonra salgılanır. Diurnal bir ritmi vardır ve sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeye iner (48). Serum düzeyi, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Bu durum, kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve cilt altı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (49). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi, vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksidir (VKİ). Ayrıca insülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken tiroid hormonu, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterir (50- 53).

Leptinin vücuttaki rolü, beyin üzerinde gıda alımı ve enerji metabolizmasını negatif feedback ile düzenlemek ve obezite gelişimini engellemektir. Ayrıca cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, anjiogenez ve osteogenezde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (54-57).

Leptinin etki mekanizması, birçok hipofiz hormonunun düzenlenmesinde görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid-Y'nin arkuat nükleus'dan salınımı ve ekspresyonunu baskılamaktır (58). Bununla birlikte, leptinin, birçok anabolik (nöropeptid-Y) ve katabolik (α -melanosit stimulan hormon, pro-opiomelanokortin) medyatörler ile karmaşık bir iletişim ağı vardır (59).

Enerji homeostazisinde nükleus arkuatus nöronlarının aktivitesi de farklıdır. Paraventriküler nükleus (PVN) lezyonları obezite ile sonuçlanırken, lateral hipotalamik alan (LHA) lezyonları anoreksi ile sonuçlanır. Vücutta kilo kaybı başladığında, LHA nöronları aktive olur ve gıda alımı artırılırken, enerji harcaması azalır. Böylelikle, yağ depoları doldurulurken, kilo alımı sağlanmaya çalışılır. Bunun tersine kilo alımında, PVN nöronları aktive olur ve iştah azalırken enerji harcaması da artar. Tüm bu sistemde leptin, beyinde kilo alımına neden olan anabolik sinyal iletimini aktive ederek fazla kilo alımına engel olur.

Günümüzde leptin eksikliğinin veya leptine direncin obezite ile sonuçlandığı bilinmektedir (60). Obezlerde serum leptin düzeyi yüksektir ve kilo verme ile düzeyi azalmaktadır. Ayrıca VKİ ve serum leptin düzeyleri arasında da pozitif bir ilişki söz konusudur. Vücuttaki yağ oranı ile ilişkili olarak, kadınlarda leptin seviyesi erkeklere kıyasla daha yüksektir (61).

Leptinin osteoblastik aktiviteyi artırdığı ve kemik oluşumunu hızlandırdığına yönelik bulgular mevcuttur (62). Leptin düzeyinin, obezite, artmış kemik kitlesi ve kemik oluşum hızı ile pozitif ilişkisi gösterilmiştir (63).

1999 yılında keşfedilen ghrelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen ve santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. İlk yıllarda, büyüme hormonu salınımını arttırıcı bir hormon olarak görüle de, son yıllarda, iştah ve ağırlığın düzenlenmesi üzerine etkileri daha çok dikkat çekmiştir (64). Gastrointestinal sistemden (daha çok mide) salınır ve enerji dengesini sağlamak üzere santral sinir sisteminde hipotalamusta oreksijenik etkisi ortaya çıkar. Ghrelin düzeyi her öğün öncesinde yükselip, öğünden 90 dakika sonra en düşük düzeylere inmektedir. Ghrelinin, enerji depolarının boşalmasını ve kaşeksiyi önleyen ve iştahı arttıran bir hormon olduğu düşünülürse, AN'de artması gerektiği sonucu çıkmaktadır. Nitekim yapılan çalışmalarda, grelinin AN'de artarken, obezitede

azaldığı gösterilmiştir (65,66). Ghrelinin bu hastalıklardaki düzeyleri adaptif olarak gelişmiş cevaplardır.

Kemik Metabolizmasındaki Etkileşimler

AN'de düşük IGF-1 ve yüksek GH düzeyleri ve periferik GH direnci söz konusudur. Bu durum, metabolik yakıtların düşük olması nedeniyle GH'ye reseptör düzeyinde ve reseptör sonrasındaki periferik duyarlılığın azalmasına bağlıdır. Düşük IGF-1 düzeyi kemik matris yapımını etkileyeceği için, hastaların %50'sinden fazlasında osteoporoz görülmektedir (67). Osteoporozda bulunan diğer etkenler ise hipogonadizm, hiperkortizolizm, beslenme yetersizliği, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı ve aşırı egzersizdir. Hipoöstrojenemi önemli bir etken gibi görünse de, AN'de osteoporoz için verilen östrojen tedavisinin etkili olmadığı bildirilmiştir (68). AN'de kemik yoğunluğunun daha çok serum

IGF-1 konsantrasyonu, vücut kitle indeksi ve yağ kitle-si ile orantılı olduğu gösterilmiştir (69).

Leptinin osteoblastik aktiviteyi artırdığı ve kemik oluşumunu hızlandırdığına yönelik bulgular mevcuttur (62). AN'de azalan yağ dokusu ile birlikte leptinin azalması osteoblastik aktivitenin azalmasına neden olmaktadır.

AN'li hastalarda hormonal değişimler Tablo 1'de özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Anoreksiya Nervozalı hastalarda hormonal değişimler

Hormon Parametreleri	Değişim
Kortikotropin saliverici hormon (CRH)	Artar
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Artar
Kortizol	Artar
Tiriyodotironin (T3)	Azalır
Luteinizan Hormon (LH)	Azalır
Folikül stimüle edici hormon (FSH)	Azalır
Östrojen	Azalır
Leptin	Azalır
Grelin	Artar

KAYNAKLAR

- Morris J, Twaddle S. Anorexia nervosa. *BMJ* 2007; 334:894-898.
- Halmi KA. Eating Disorders: In Sadock BJ, Sadock VA (editors). *Comprehensive Textbook of Psychiatry, Volume II*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Watson TL and Andersen AE. A critical examination of the amenorrhea and weight criteria for diagnosing anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:175-182.
- Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165:561-566.
- Gwirtsman HE, Ebert MH. Eating disorders: In Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B, Leckmsn JF (editors). *Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2000.
- Kaye W. Eating disorders: hope despite mortal risk. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1309-1311.
- Schenry CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons and direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138:4489-4492.
- Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Gallucci WT, Kaye W, Jimerson D, Ebert M, Rittmaster R, Loriaux DL. Abnormal hypothalamic pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiology mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986; 314:1335-1342.
- Fichter MM, Doerr P, Pirke KM, Lund R. Behavior, attitude, nutrition and endocrinology in anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66:429-444.
- Croxon MS, Ibbertson HK. Low serum triiodothyronine (T3) and hypothyroidism in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44:167-174.
- Travaglini P, Beck-Peccoz P, Ferrari C, Ambrosi B, Paracchi A, Severgnini A, Spada A, Faglia G. Some aspects of hypothalamic-pituitary function in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976; 81:252-262.
- Miyai K, Yamamoto T, Azukizawa M, Ishibashi K, Kumahara Y. Serum thyroid hormones and thyrotropin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40:334-338.
- Kiyohara K, Tamai H, Takaichi Y, Nakagawa T, Kumagai LF. Decreased thyroidal triiodothyronine secretion in patients with anorexia nervosa: influence of weight recovery. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:767-772.
- Mitchell JE, Bantle JP. Metabolic and endocrine investigations in women of normal weight with the bulimia syndrome. *Biol Psychiatry* 1983; 18:355-365.
- Hudson JI, Pope HG Jr, Jonas JM, Laffer PS, Hudson MS, Melby JC. Hypothalamic-pituitary-adrenal-axis hyperactivity in bulimia. *Psychiatry Res* 1983; 8:111-117.

16. Gwirtsman HE, Roy-Byrne P, Yager J, Gerner RH. Neuroendocrine abnormalities in bulimia. *Am J Psychiatry* 1983; 140:559-563.
17. Brambilla F, Monteleone P. Physical complications and physiological aberrations in eating disorders: A review. In Maj M, Halmi K, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (editors). *Eating disorders*. Chichester: Wiley & Sons, 2003, 139-192.
18. Stoving RK, Flyvbjerg A, Frystyk J, Fisker S, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C. Low serum levels of free and total insulin-like growth factor I (IGF-I) in patient with anorexia nervosa are not associated with increased IGF-binding protein-3 proteolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1346-1350.
19. Stoving RK, Hangaard J, Hansen-Nord M, Hagen C. A review of endocrine changes in anorexia nervosa. *J Psychiatry Res* 1999; 33:139-152.
20. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio MC, Epelbaum J, Bluet-Pajot MT. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 2001; 73:54-61.
21. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141:4325-4328.
22. Portes ES, Oliveira JH, MacCagnan P, Abucham J. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:183-189.
23. Wolthers T, Lemming L, Grøfte T, Møller N, Christiansen JS, Klausen IC, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on serum lipids and lipoproteins: possible significance of increased peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine. *Metabolism* 1996; 45:1016-1020.
24. Hashizume K, Suzuki S, Komatsu A, Hiramatsu K, Mori J, Yamazaki M, Takeda T, Kakizawa T, Miyamoto T, Koizumi Y, Ichikawa K. Administration of recombinant human growth hormone normalizes GH-IGF1 axis and improves malnutrition-related disorders in patients with anorexia nervosa. *Endocr J* 2007; 54:319-327.
25. Van der Spuy ZM. Nutrition and reproduction. *Clin Obstet Gynaecol* 1985; 12:579-604.
26. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: Fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974; 185:949-951.
27. Jeuniewicz N, Brown GM, Garfinkel PE, Moldofsky H. Hypothalamic function as related to body weight and body fat in anorexia nervosa. *Psychosom Med* 1978; 40:187-198.
28. Siiteri PK. Extraglandular oestrogen formation and serum binding of estradiol: Relationship to cancer. *J Endocrinol* 1981; 89:119-129.
29. Schncider J, Bradlow H.L, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of obesity on oestradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:973-978.
30. Apter D, Bolton NJ, Hammond GL, Vihko R. Serum sex hormone binding globulin during puberty in girls and in different types of adolescent menstrual cycles. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 107:413-419.
31. Jayasinghe Y, Grover SR, Zacharin M. Current concepts in bone and reproductive health in adolescents with anorexia nervosa. *BJOG* 2008; 115:304-315.
32. De Souza MJ, Leidy HJ, O'Donnell E, Lasley B, Williams NI. Fasting ghrelin levels in physically active women: relationship with menstrual disturbances and metabolic hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3536-3542.
33. Furuta M, Funabashi T, Kimura F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288:780-785.
34. Terasawa EI, Fernandez DL. Neurobiological mechanism of the onset of puberty in primates. *Endocr Rev* 2001; 22:111-151.
35. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, Ziegler A, Lübbert H, Emons G, Herzog W, Herpertz S, Deter HC, Remschmidt H, Hebebrand J. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997; 2:335-340.
36. Watson TL, Andersen AE. A critical examination of the amenorrhea and weight criteria for diagnosing anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108:175-182.
37. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Arch Intern Med* 2005; 165:561-566.
38. Rome ES. Eating disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:353-377.
39. Becker AE, Grinspoon SK, Klibanski A, Herzog DB. Eating disorders. *N Engl J Med* 1999; 340:1092-1098.
40. Elias SG, van Noord PAH, Peeters PHM, den Tonkelaar I, Grobbee DE. Childhood exposure to the 1944-1945 Dutch famine and subsequent female reproductive function. *Hum Reprod* 2005; 20:2483-2488.
41. Stewart D, Robinson GE, Goldbloom DS, Wright C. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1196-1199.
42. Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet* 2000; 17:547-552.

43. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland AK, Abyholm T, Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004; 19:2523-2528.
44. Blais MA, Becker AE, Burwell RA, Flores AT, Nussbaum KM, Greenwood DN, Ekeblad ER, Herzog DB. Pregnancy: Outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *Int J Eat Disord* 2000; 27:140-149.
45. Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C, Hirschberg AL. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 2005; 105:255-260.
46. Moutquin JM. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG* 2003; 110 (Suppl.20):56-60.
47. Franko DL, Blais MA, Becker AE, Delinsky SS, Greenwood DN, Flores AT, Ekeblad ER, Eddy KT, Herzog DB. Pregnancy complications and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1461-1466.
48. Sinha MK. Human leptin: The hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:461-464.
49. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3909-3913.
50. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995; 1:1311-1314.
51. Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señaris R, Casanueva FF, Diéguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology* 1999; 140:5149-5153.
52. Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997; 138:4485-4488.
53. Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 1995; 311:729-733.
54. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-543.
55. Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin releasing hormone secreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140:1581-1585.
56. Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6:1170-1180.
57. Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules in vitro. *J Bone Miner Res* 1998; 13:2-12.
58. Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:590-591.
59. Daniel P, Denis G, Baskin D, Michael WS. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev* 2002; 60:20-29.
60. Coleman DL. Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141-148.
61. McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem* 2000; 37:717-723.
62. Liu C, Grossman A, Bain S, Strachan M, Puerner D, Bailey C, Humes J, Lenox J, Yamamoto G, Sprugel K, Kuijper J, Weigle S, Durnam D, Moore E. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (Suppl.1):115.
63. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endoc Metab* 1998; 83:3469-3475.
64. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
65. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409:194-198.
66. Tschöp M, Weyer C, Tataranni A, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50:707-709.
67. Gianotti L, Broglio F, Aimaretti G, Arvat E, Colombo S, Di Summa M, Galloli G, Pittoni G, Sardo E, Stella M, Zanello M, Miola C, Ghigo E. Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH levels in catabolic conditions. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:115-121.
68. Tarm Ö. Endosistemik etkileşimler-2. *Güncel Pediatri* 2004; 2:120-123.
69. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3864-3870.