

REVISIÓN

Etiopatogenia de la amenorrea hipotalámica funcional Interacción de las respuestas hormonales del Sistema Nervioso Central y Neuropeptidos Periféricos

Ethiopatogeniae of functional hypothalamic amenorrhea Interactions of central nervous system and peripheral neuropeptides responses

Fiszlejder, L.

Ex coordinador del Sector Neuroendocrinología División Endocrinología Hospital Carlos G, Durand. Buenos Aires.

Resumen

La amenorrea hipotalámica funcional (AHF) es una patología compleja provocada generalmente por el estrés psicológico, o por alteraciones psicógenas como la depresión en otras entidades como la amenorrea nerviosa y bulimia o en la excesiva actividad física (atletas competitivas, bailarinas clásicas) entre las causas más frecuentes. Habitualmente, estos factores se presentan asociados a dietas cuali y cuantitativamente inadecuadas, originando alteraciones en el balance energético (consumo /gasto calórico) y modificaciones en la composición corporal. En general, estas alteraciones se presentan combinadas e inducen reacciones hormonales tendientes a defender la homeostasis metabólica general.

Los protagonistas de estos procesos adaptativos son un "circuito" constituido en el sistema nervioso central que se interrelaciona con otro "circuito periférico hormonal". Las manifestaciones del primero incluyen principalmente una atenuación funcional de los ejes hipotálamo-hipófiso-somatotrófico, prolactínico y tiroideo, amplificación de la secreción nocturna de la melatonina e hiperactividad adrenal. A su vez, las interrelaciones, a nivel hipotalámico, del eje CRH-ACTH-sistemas-opioideo-dopaminérgico y la consiguiente inhibición de la secreción de Gn RH, constituye un mecanismo fisiopatológico crucial para el desarrollo de la disfunción gonadal. Por otro lado, el grado de alteración de la actividad pulsátil del Gn RH está condicionado por la etiopatogenia, intensidad nosológica y el tiempo de evolución. La variabilidad y el tipo de irregularidades del ciclo menstrual, que frecuentemente son observados en las atletas competitivas, constituyen un reflejo representativo de ello.

Por otro lado, el hipoestrogenismo e hipoandrogenismo de estas mujeres repercuten negativamente en el metabolismo general y osteocálcico, en particular. La osteopenia con su riesgo de fracturas, está omnipresente en este síndrome. No menos importante, el hipoestrogenismo es también uno de los factores de riesgo cardiovascular. No obstante, la administración de anticonceptivos que combinan estrógenos más

Dirección Postal: Fiszlejder, León.

Correspondencia a: beatrizycoco@live.com.ar

Palabras clave: Amenorrea, Homeostasis, Leptina, Ghrelin, CRH-GnRH, Etiopatogenia.

Key Words: Amenorrhea, Homeostasis, Leptine, Ghrelin, CRH-GnRH, Ethiopatogeniae.

progesterona, pueden aumentar significativamente los niveles de la proteína C reactiva, un reconocido y seguro marcador de riesgo cardiovascular. Ello induce a tomar precauciones en su utilización en estas amenorricas desnutridas. Asimismo, la administración de anticonceptivos no ha demostrado brindar un beneficio sustancial en el tratamiento de la osteoporosis de estas pacientes.

El “circuito periférico”, funcionalmente interrelacionado con el central, está principalmente compuesto por la leptina, adiponectina, ghrelin, insulina e IGF-1, péptidos provenientes del compartimiento graso (“adipocitokinas”) tracto gastrointestinal superior, páncreas e hígado, respectivamente.

Estos péptidos no sólo están involucrados en los mecanismos centrales del apetito y saciedad, sino que también participan en las respuestas de adaptación homeostática, tendientes a revertir los desvíos del metabolismo intermedio y fosfocálcico, que en grado variable afectan a estas pacientes.

Conclusiones: la AHF relacionada en general con el estrés psicofísico prolongado y la mala nutrición, es un síndrome complejo, cuyas respuestas hormonales centrales y periféricas de adaptación, resultan primordiales en estas mujeres que padecen un cierto grado de compromiso nutritivometabólico general.

Enfocando globalmente este abigarrado síndrome, estimamos que la AHF es, obviamente, un epifenómeno menos vital.

Abstract

Functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA) is a complex pathology produced by psychological stress, as observed in amenorrhea nervosa and bulimia or in intensive physical activity (athletas, competitions, classic dancing). Frequently, these factors are associated to quali-quantitative inadequate diets and therefore they induce alterations in the energetic balance (caloric intake, caloric expend and modification in body composition). These factors are usually combined and they induce hormonal reactions trend to sustain the general metabolic homeostasis.

The protagonists of this adaptative process are a “central nervous system circuit” interrelated with “peripheral hormonal circuit”. The responses to the first, mainly includes functional atenuation of Hypothalamic-Hipophyseal Somatotropic, Prolactin and Thyroid axes, amplification of nocturnal melatonin secretion and hyper adrenal activity.

The relationships, to hypothalamic level, of CRH-ACTH, opioid, and dopaminergic systems, and the subsequent inhibition of Gn-RH secretion, constitute a physiopathological mechanism for the development of gonadal disfunction.

On the other hand, the degree of alteration in the Gn-RH pulsatility is conditioned by the ethipahogenic, nosologic intensity and time of evolution. Variability and type of irregularity of menstrual cycle observed in competitive athletes, is a demonstrative example.

On the other hand, hypoestrogenism and hypoandrogenism in these women affect negatively the general metabolism and, particularly, the osteocalcic system. Osteopenia with its fracture risk is omnipresence in this syndrome. As important as that hypoestrogenism is also one of cardiovascular factor risk. However the administration of contraceptives which combines estrogens plus progesterone, may significantly increase the C-reactive protein level, a known and safety marker of cardiovascular risk. Therefore it induces to take precautions in its administration in these un nourished amenorrheic women. Also, the administration of contraceptives has not showed a substantial benefit in osteoporosis treatment of this patients.

A “periferic circuit”, functionally interrelated with the “central circuit”, is mainly composed by leptin, adiponectine, ghrelin, insulin and IGF1 peptides, coming from fat compartment (adipokines), gastro-intestinal tract, pancreas and liver, respectively. These peptides, are not only involved in the central mechanisms of appetite and satiety, but they also participate in homeostatic adaptative responses, with the aim of to balance the alteration of middle and phosphocalcic metabolism which affect these patients in a variable form.

CONCLUSIONS: FHA, generally related with psychic/physic stress and malnutrition, is a complex syndrome in which the central and peripheral adaptative hormonal responses are mainly important in these women which are affected of a kind of nutritive and general metabolic compromise.

Analazing this complex process we considerate that the hypothalamic amenorrhea is obviously a less vital phenomenon.

Etiopatogenia y Fisiopatología

La amenorrea hipotalámica es una alteración orgánica o funcional del núcleo hipotalámico que sintetiza la hormona liberadora de gonadotropias (Gn=RH). Ello conduce al desarrollo progresivo de ciclos menstruales irregulares, con fase lútea inadecuada, anovulación y amenorrea, configurando así, un espectro de signos que integran el síndrome de anovulación crónica.

Este síndrome puede obedecer varias etiopatogenias catalogadas como estructurales, genéticas y funcionales (Tabla 1)⁽¹⁾ El último grupo incluye una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas: a) período puberal, b) drogas inductoras de

hiperprolactinemia (antagonistas dopaminérgicos, opioides, etc.), c) factores psicógenos (pseudociosis, anorexia nerviosa, bulimia), estrés, síndrome depresivo, d) sobreentrenamiento deportivo, en atletas y en bailarinas que frecuentemente cursan con un desbalance del gasto/consumo energético y composición dietética inadecuada (predominio del consumo de hidratos de carbono y /o proteínas y bajo contenido graso), excesivo consumo de fibras dietéticas. En general, estos factores se los observa interactuando habitualmente en medios deportivos o laborales competitivos y/o estresantes⁽²⁻⁵⁾.

La intensidad y duración de la actividad física, desproporción en la composición corporal, entorno, psicosocial, adverso, entre otros aspectos,

ETIOPATOGENIA de la AMENORREA HIPOTALÁMICA

Causas Orgánicas

Lesiones destructivas o infiltrativas del área hipotalamica-hipofisotrófica

Causas funcionales

Estadios Fisiológicos

Prepubertad
Período posparto
Inducido por drogas
Hiperprolactinemia funcional

Psicogénicas

Pseudociosis
Anorexia nerviosa. Bulimia
Estrés. Depresión
Actividad física excesiva. Conducta nutritiva inadecuada

Tabla 1 (Yen S.S.C.) (17)

inciden significativamente en la respuestas neuroendocrinas y metabólicas.

Con respecto a la composición corporal, se debe destacar que la integridad del ciclo menstrual depende de un nivel crítico del peso corporal y especialmente, de la relación masa magra / más grasa. De acuerdo a la hipótesis de Fresch y Mac Arthur⁽²⁻³⁾, se estima que resulta conveniente conservar un mínimo del 20 % de masa grasa corporal para lograr entonces un ciclo menstrual normal. Así las mujeres que practican atletismo y sufren un 10-15 % de pérdida del peso corporal, (equivalente aproximadamente a un 30 % de masa grasa) pueden presentar irregularidades del ciclo menstrual e incluso, llegar a la amenorrea.

El tejido muscular y el compartimiento graso, a través de la aromatización "in situ" de los andrógenos es un sitio importante en la síntesis de estrógenos⁽⁷⁾. La producción de este esteroide en la mujer ciclante normal es de 3 mg/día, aproximadamente. La masa muscular y el compartimiento adiposo, mediante la mencionada aromatización enzimática de andrógenos, proveen el 25-30 % y 15 % respectivamente, de los estrógenos de origen no glandular. Ello representa un aporte de 40 ug/día al pool de estrógenos circulantes^(7,12-15). Si bien el hígado es el principal sitio de metabolización de esteroides, el proceso de aromatización a este nivel es limitado (4 %)⁽¹³⁾. Igualmente, la contribución a la aromatización en fibroblastos y folículos pilosos (donde cumplen una acción paracrina) y en la médula ósea, es relativamente inferior⁽¹²⁻¹⁶⁾. En consecuencia, la reducción de la masa grasa y la consiguiente disminución de la conversión esteroidea periférica se suma entonces, al déficit de la síntesis de estrógenos en los ovarios.

El hipoestrogenismo de estas pacientes no sólo ejerce un importante impacto en el metabolismo mineral óseo, y lipídico, sino que también condiciona la actividad de distintos ejes endocrinos, entre ellos, el hipotálamo-hipófiso-gonadal y el hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA). Está demostrado que los estrógenos ejercen una acción moduladora directa de la expresión del gen del CRH⁽⁸⁻¹⁰⁾. En este medio hipoestrogénico, la existencia de una interacción, a nivel central de los ejes adrenal y gonadal, sugiere que la hiperactividad del eje H.HA, al inhibir centralmente la

funcionalidad gonadotrófica, constituye uno de los factores más relevantes para el desarrollo de la amenorrea hipotalámica funcional (AHF).

Por otro lado, el grado de hipoestrogenismo, posee un valor pronóstico de la efectividad del tratamiento hormonal o con fármacos no hormonales.

Frecuentemente, las enfermas concurren a la consulta médica aportando valores basales de gonadotrofinas normales o bajos y concentraciones de estrógenos similares a las observadas en la fase folicular del ciclo menstrual normal. No obstante, independientemente de estos valores y cualquiera fuesen los factores etiopatogénicos responsables de la (AHF), todas presentan como denominador común, una cualitativa, sutil o moderada alteración de la actividad de las neuronas hipotalámicas responsables de la secreción pulsátil del GnRH.

En la mujer adulta normal, la frecuencia de estos pulsos se modifica a lo largo del ciclo menstrual. Así, en la fase folicular temprana, es de 90 x min., es de 60 x min. en la fase folicular media y tardía, para elevarse a más de 100 x min. en el pico ovulatorio, y luego lentificarse en la fase luteal.⁽⁶⁾

En cambio, las pacientes AHF cursan con un amplio y variable espectro de aberraciones en la secreción pulsátil de LH. Estos perfiles secretorios son inestables y variables con el tiempo en una misma paciente. Asimismo, estas irregularidades también dependen de la etiología y del tiempo de evolución de la amenorrea. La complejidad y la variabilidad de estos perfiles secretorios dificultan una clara esquematización descriptiva. Además, contrariamente a las mujeres ciclantes normales, estas amenorreicas presentan un incremento en la amplitud de los pulsos durante el sueño nocturno⁽⁶⁾.

En casos severos de AHF, como la amenorrea nerviosa y bulimia, donde sólo unos pocos pulsos de LH y FSH están presentes, la actividad del ovario virtualmente ha cesado. Ello se refleja en la marcada reducción de los niveles circulantes de estradiol, androstenediona y testosterona. La observación de las características de este perfil hormonal, sugiere que la funcionalidad de todo el eje gonadal de estas anoréxicas, aparentemente simulan una regresión hacia un estadio prepuberal⁽¹⁷⁾.

En contraste, otras mujeres (Tabla D), que por las características inherentes a su etiopatogenia, el

insulto nosológico es menos intenso o agresivo, el perfil de la secreción gonadotrófica es relativamente menos desorganizado, si se los compara con el que se observa en la anorexia nerviosa o en la bulimia. En estas pacientes, generalmente los pulsos son de una amplitud moderada pero con una significativa reducción de su frecuencia. En consecuencia, estas amenorreicas pueden cursar con un grado de secreción ovárica de estrógenos y niveles séricos de andrógenos normales o ligeramente subnormales⁽¹⁷⁾. En estas circunstancias, eventualmente, es posible observar la aparición espontánea del sangrado menstrual.

Generalmente, las investigaciones de estas formas leves o de moderada gravedad clínica, habitualmente demuestran que la administración aguda de progesterona no provoca el correspondiente sangrado. Además, el test agudo o el tratamiento con clomifeno o sus análogos, frecuentemente resultan negativos. Todo ello también refleja indirectamente el grado de hipoestrogenismo o gravedad de la amenorrea.

La continua evolución del síndrome origina cambios cuantitativos y peculiarmente cualitativos de la actividad pulsátil del GnRH. Los sucesivos pero inadecuados y/o espaciados pulsos alteran su capacidad normal de sensibilizar, (efecto "priming") a nivel hipofisario, su propia síntesis. Ello no sólo repercute en la integridad funcional del ciclo ovárico, sino también, la reacción gonadotrófica al estímulo con GnRH sintético. Puede observarse entonces, desde respuestas normales bajas, o bien, exageradas con picos máximos postestímulo frecuentemente tardíos⁽¹⁸⁾.

La investigación y reconocimiento del crucial rol que desempeña la actividad pulsátil del GnRH en la fisiopatología de esta amenorrea funcional, ha inspirado su aplicación en determinados y seleccionados casos. Se ha logrado entonces, ovulación y embarazo mediante la administración pulsátil intermitente con bomba portátil pulsátil de GnRH, suministrándolo con las dosis y frecuencia adecuadas⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. No obstante, esta atractiva modalidad terapéutica debe ser reservada sólo cuando se ha intentado un previo reordenamiento de la actividad física, dietas alimenticias adecuadas y reversión de los aspectos psicológicos negativos y además,

cuando también han fracasado otros tratamientos menos sofisticados y onerosos (administración parenteral de gonadotrofinas, clomifeno u otros antiestrógenos o fármacos neuromoduladores).

Corticoides, estrógenos y andrógenos y su relaciones con la densidad mineral ósea en la AHF.

En las mujeres con AHF prevalecen los niveles subclínicos de hipercortisolismo^(43,45). Ello, a su vez, está muy asociado con la osteopenia de estas pacientes. El hipercortisolismo puede inducir alteraciones del metabolismo del calcio y vitamina D, atenuación de la actividad osteoblástica, disminución de la absorción intestinal de calcio y aumento de su pérdida urinaria⁽²⁵⁾. Por otro lado, es bien conocida la importancia del tejido adiposo y el efecto protector de los estrógenos sobre la masa ósea. Adicionalmente, se ha demostrado también que la GH, los efectos anabólicos de los andrógenos, y la secreción de leptina, están involucrados en la preservación de la integridad ósea⁽³⁵⁻³⁷⁾. Este no es un tema menor, si se tiene en cuenta el descenso de los niveles circulantes de estas hormonas y que en la anorexia nerviosa un 92 % cursan con osteopenia, el 38 % presenta osteoporosis y riesgo de fracturas óseas, importante complicación en estas pacientes desnutridas⁽³⁷⁾.

Estos efectos del hipoestrogenismo han sido confirmados en un amplio estudio que compara 116 adultas con anorexia nerviosa amenorreicas con otro grupo de 42 mujeres con anorexia aunque eumenorreicas, sin diferencias entre sí, en cuanto a la edad, peso corporal, y BMI, pero con una mayor masa grasa en las eumenorreicas. Estas últimas presentaron niveles de estrógenos, leptina, e IGF-1 mayores y en consecuencia, ello se correlacionó, con un grado de osteopenia y riesgo de fracturas menores⁽³⁵⁻³⁷⁾.

Si bien los estrógenos, de acuerdo a lo antes mencionado, desempeñan un rol clave en la fisiopatología del síndrome, que, según su etiopatogenia, cursa con grado variable de catabolismo, resulta entonces también importante la consideración del estado funcional de los andrógenos, cuyas propiedades anabólicas son bien conocidas.

Existe una asociación positiva entre peso –grasa corporal y niveles circulantes de andrógenos. Esta relación se encuentra distorsionada en la AHF, especialmente en la amenorrea nerviosa. Sin embargo, la información concerniente a estos esteroides es contradictoria, posiblemente por haber incluido en los estudios, subgrupos relativamente pequeños y heterogéneos.

En una serie de investigaciones se han reportado valores de testosterona libre normales^(20,21) o normales bajos^(22,23), y niveles elevados, especialmente en atletas amenorreicas u oligoamenorreicas⁽²⁴⁻²⁶⁾. Así mismo, otros estudios informan concentraciones relativamente bajas o bien, francamente disminuidas en otras mujeres con AHF y normo peso corporal. También se han reportado que los niveles de DHEAs son generalmente bajos^(22, 23, 27).

Las concentraciones séricas medias de cortisol en esta patología son generalmente superiores a la de las de las controles normales. La presencia de hipercortisolismo asociado a niveles bajos de DHEA, es decir, reducción del “ratio” DHEA / cortisol, representa un “shift” en la línea de síntesis de esteroides adrenales (déficit relativo de actividad enzimática de la 17-20 desmolasas) y remeda al similar perfil hormonal observado en las niñas prepuberales, sugiriendo una regresión ontológica en estas pacientes anoréxicas^(17, 22, 27). Este esteroide es el andrógeno cuantitativamente más importante secretado por las glándulas adrenales. Su producción alcanza los 19 mg./día en jóvenes y mujeres adultas normales. Los ovarios aportan sólo un 10 %⁽¹⁷⁾.

Si bien su actividad androgénica es biológicamente menor, la DHEA constituye un importante “pool” de reserva, ya que en tejidos periféricos se convierte, por acción enzimática, en potentes andrógenos y estrógenos⁽¹⁷⁾. En consecuencia, la menor producción de este precursor, es otro de los elementos negativos que agrava el hipo estrogénismo e hipo androgenismo de base de estas mujeres amenorreicas. Por otro lado, observaciones que surgen de la experimentación animal permiten atribuir a la DHEA un efecto “protector” en la diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes y en la senilidad^(27 28 29). Estudios epidemiológicos han hallado una correlación inversa entre niveles bajos de DHEA y un aumento de la morbilidad

cardiovascular, cáncer de mama y alteración de los parámetros de inmunocompetencia^(30,31,32). En consecuencia, la combinación de hipercortisolismo con niveles bajos de DHEA, entre otros factores, configura un estado de inmunosupresión, con la consiguiente susceptibilidad a las infecciones, un riesgo latente en estas pacientes amenorreicas y desnutridas.

Además de lo mencionado anteriormente sobre la interrelación de estrógenos con metabolismo fosfocálcico, se ha reportado en adolescentes con anorexia nerviosa y en otras pacientes con AHF y menor compromiso clínico general, una correlación significativa entre las concentraciones disminuidas de estos esteroides anabólicos y los marcadores humorales de formación ósea. En relación a ello, los índices de densidad ósea de cuerpo total, columna vertebral y caderas están significativamente descendidos en la AHF, en general y en las pacientes con amenorrea nerviosa, en particular^(32, 35, 37).

En la práctica médica, es común prescribir estrógenos para tratar, entre otros aspectos de su morbilidad, la osteopenia de estas adolescentes o adultas con amenorrea nerviosa y también en otras formas clínicas de AHF menos severas^(25, 34). No obstante, su eficacia ha sido cuestionada^(25, 26).

Es importante recordar que la testosterona total y libre y la DHEAs son también otro de los factores determinantes de la densidad ósea.

Estudios recientes⁽³⁴⁾ señalan que las mujeres con anorexia nerviosa cursan con niveles discretamente altos de SHBG, los cuales se elevaron significativamente durante la administración de anticonceptivos orales. A su vez, las concentraciones bajas pretratamiento de testosterona total y libre y DHEA, disminuyen aún más, durante esta terapia estrógena. Coincidiendo con ello, la densidad ósea (BMI Z score) ya comprometida en columna vertebral y caderas, descendieron significativamente con la administración del anticonceptivo⁽³⁴⁾.

Los resultados de este estudio son estadísticamente importantes por incluir y comparar 22 pacientes con AHF sin anorexia versus otras 137 con amenorrea nerviosa, 32 de ellas medicadas con anticonceptivos orales. No obstante su validez estadística, los resultados de estas investigaciones

plantea varios interrogantes. Los efectos producidos por el descenso de la testosterona libre y DHEAs inducidas por la administración de estrógenos no sólo se limitan a la estructura ósea, sino que también producen acciones deletéreas sobre otros tejidos de estas amenorricas. En consecuencia, si en estas mujeres la administración de estrógenos fuere imprescindible se debería investigar entonces, su asociación prudente con bifosfonatos, calcitonina u otros protectores óseos.

Además del hipoestrogenismo, existen otros importantes procesos endocrinos relacionados con el estrés y desnutrición, que se suman al déficit estrogénico, para favorecer el desarrollo de la osteoporosis y vulnerabilidad a las fracturas en estas pacientes con AHF prolongada. Así, el hipercortisolismo⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾, el descenso de IGF-1, el hipotiroidismo⁽⁴⁸⁾ y la hipoleptinemia, los cuales por sus efectos directos y asociados al hipoestrogenismo, contribuyen a la instauración de la osteoporosis⁽⁴⁹⁾.

Hipoestrogenismo y riesgo cardiovascular en la amenorrea hipotalámica funcional

Las mujeres con comienzo prematuro de la insuficiencia estrogénica, así como en las que las que presentan una menopausia precoz, tienen un riesgo cardiovascular (RCV) aumentado. En la AHF en general y en la amenorrea nerviosa, en particular, quizás sería lógico esperar un menor RCV, debido al bajo peso corporal, restricciones dietéticas, especialmente en el consumo de grasas.

Recientes estudios que incluyen mujeres con hipogonadismo hipogonadotrófico de diversas etiologías⁽⁵⁰⁾ y otras investigaciones efectuadas en 140 mujeres con amenorrea nerviosa⁽⁵¹⁾, muestran básicamente un perfil favorable lipídico en relación al RCV^(51,52,53), Asimismo, con la administración aislada de estrógenos o combinados con progesterona como anticonceptivos orales, la LDL tiende a descender, mientras que la HDL aumenta moderadamente, aunque en forma significativa⁽⁵¹⁾. No obstante, se ha demostrado que el valor predictivo de la LDL es menor que el de otros determinantes del RCV⁽⁵⁴⁾.

Es alarmante observar los informes de distintas publicaciones en las que se destacan un aumento de la incidencia de mortalidad e incluso, muerte súbita, en las amenorreicas funcionales desnutridas y particularmente en la anorexia nerviosa. Estas eventualidades serían atribuibles a la combinación de una serie de factores. Entre ellos, deben mencionarse, alteraciones metabólicas, agravadas en algunas de estas pacientes, por el alcoholismo y tabaquismo, (factible en estas adolescentes psicóticas) cambios estructurales y arritmias cardíacas⁽⁵⁵⁾. En virtud de ello, la evaluación del RCV en esta patología es relevante.

Este parámetro puede ser determinado mediante diferentes métodos. Uno de ellos, más complejo en su realización, consiste en el análisis de algunos aspectos de la fisiología vascular, tales como la velocidad de flujo de pulso, índices de resistencia arterial, determinaciones del grosor de íntima media de la pared arterial y flujo sanguíneo relacionado con la capacidad de dilatación arterial, investigaciones, que en resumen, informan sobre la funcionalidad de las paredes arteriales⁽⁵⁰⁾.

La administración por vía oral de estrógenos en estas mujeres hipogonadotróficas produce una reducción dosisdependiente y significativa del grosor de la íntima media de las arterias coronarias y una moderada acción sobre los otros parámetros anteriormente mencionados. No hubo correlaciones significativas entre estos resultados con el ascenso de HDL, descenso de la glucosa y los cambios en las concentraciones de proteína c-reactiva inducidas por la terapéutica estrogénica^(50, 51).

La proteína -c reactiva (PCR), sintetizada en el hígado, constituye un marcador de inflamación sistémica y un fehacientemente comprobado eficaz índice predictivo de riesgo cardiovascular (RCV)^(54,56). Una serie de estudios prospectivos han comprobado que la PCR supera a los lípidos plasmáticos y a la homocisteína en la predicción de eventos cardíacos, tales como infarto de miocardio, arritmias y muerte súbita⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.

Los niveles de PCR aumentan en la obesidad y descienden con la pérdida de peso corporal. Por otro lado, la administración oral de estrógenos a mujeres normales, generalmente induce un ascenso no significativo de los niveles de PCR⁽⁵⁹⁾.

La utilización de anticonceptivos orales es una práctica frecuente en la AHF. No obstante, se debe ser cautos al emplear esta terapéutica. La administración de anticonceptivos constituidos por la combinada de estrógenos-progesterona, provoca en las anoréxicas, un importante incremento de la PCR. Más del 20% de estas mujeres bajo tratamiento, presentan una PCR más altas que las observadas en otro grupo de pacientes anoréxicas medicadas con anticonceptivos sin progestínicos⁽⁵¹⁾. Un metaanálisis de 14 estudios revela que los anticonceptivos aumentan en un 84 % el riesgo de infarto de miocardio⁽⁶⁰⁾. Similares hallazgos han sido comunicados en mujeres sanas con menopausia temprana medicadas con estrógenos más progestínicos⁽⁶¹⁾.

Se ha postulado a las citocinas como uno de los mecanismos intervinientes en la síntesis PCR inducida por esteroides sexuales. La interleukina -6 (IL-6) así como la PCR, son sintetizadas en el hígado y ambas constituyen marcadores de inflamación sistémica e índices de riesgo cardiovascular^(56,62). Los estrógenos estimulan a nivel hepático la síntesis de la PCR, sin aumentar las concentraciones de la IL-6, sugiriendo que el mecanismo de acción de la PCR sería independiente de la vía inflamatoria^(61,63,64).

Las pacientes con AHF, especialmente las que cursan con alteraciones del balance energético (gasto/consumo calórico) y particularmente en las desnutridas extremas como las mujeres con anorexia nerviosa, presentan niveles basales de GH elevados. Ello sería atribuible, en parte, a una reducción del efecto "feedback" negativo de la IGF-I. Las concentraciones de esta hormona están disminuidas y existe una correlación significativamente negativa entre los niveles plasmáticos de IGF-I y velocidad de crecimiento corporal. Considerando que la GH puede ser normalizada mediante una adecuada realimentación, sugiere que el aumento de la secreción de GH y reducción de la IGF-I son secundarios a la desnutrición⁽¹⁷⁾. Pero esta problemática es más compleja que esta simple ecuación. Las respuestas atenuadas de GH al estímulo con L-dopa, los paradójales incrementos de GH durante la sobrecarga oral de glucosa o postestímulo al

TRH, evidencian la presencia de una disfunción hipotalámica en el control de la secreción somatotrófica en las pacientes con AHF⁽¹⁷⁾.

Además de enlentecer o frenar la velocidad de crecimiento de las jóvenes anoréxicas, el déficit funcional somatotrófico y su potencial repercusión en el metabolismo óseo e intermedio, es también otro de los factores propuestos capaces de incidir en el riesgo cardiovascular.

El eje somatotrófico ha sido identificado como uno de los principales mediadores de la producción de la PCR y se lo ha propuesto como uno de los mecanismos indirectos utilizados por los anticonceptivos orales para incrementar la PCR. en los normales⁽⁶⁵⁾. La administración oral de estrógenos inhibe en su paso por el hígado, la síntesis de IGF- I⁽⁶⁶⁾. A su vez, la IGF-I, en mayor medida que la GH, es la mediadora de los efectos de eje sobre la síntesis de la PCR.

La IGF-I está inversamente correlacionada con los niveles de la PCR en las mujeres normales. No obstante, esta correlación no se observa en la anorexia nerviosa. En esta patología donde la desnutrición se asocia a IGF-I descendida, la administración de anticonceptivos no logra inhibir a esta hormona ya anteriormente baja. Surge, en consecuencia, que los importantes efectos estimulantes de la PCR ejercidos por los anticonceptivos sobre la PCR serían independientes de sus acciones en el eje somatotrófico⁽⁵¹⁾.

La relación LDL/ HDL es considerada como un marcador de riesgo cardiovascular, aunque su valor predictivo es superado por la PCR⁽⁵⁶⁾. Los niveles de lipoproteínas de las mujeres con AHF generalmente varían dentro de un rango normal, probablemente debido principalmente al bajo peso corporal. La administración de anticonceptivos orales producen un descenso no significativo de la LDL. Las concentraciones de HDL se correlacionan negativamente con la grasa e índices de masa corporal (BMI) y en general asciende significativamente con esta medación. El análisis individual del perfil lipídico individual, revela que en pocos pacientes la relación LDL/HDL alcanzan los niveles de riesgo, mientras la mayoría de ellos cursa con PCR altas, indicando así que su valor predictivo sugerido sería menor al esperado^(51,67).

Amenorrea hipotalámica funcional: afectación global del hipotálamo y su interacción con péptidos periféricos.

En la AHF, el factor estrés es importante. La presencia de niveles generalmente subclínicos de actividad hipercortisolémica y su interacción con el eje gonadal desempeñan un rol prevalente en el desarrollo de la amenorrea. Pero considerando las características de los factores etiopatogénicos, con su grado de intensidad y tiempo de acción variables y observando además, los cambios significativos en la composición corporal (relación masa magra / masa grasa), entre otros aspectos, es lógico inferir que esta patología no es simplemente una amenorrea terciaria. En realidad, este es un síndrome complejo, acompañado por la disfunción, de intensidad variable de otros ejes hipotálamo-hipofisarios. Ello configura una respuesta adaptativa siguiente al desbalance entre el gasto energético y consumo calórico-nutritivo y al hipoestrogenismo, como vectores principales. En consecuencia, podría interpretarse este síndrome, como una reacción global de los neuropéptidos hipotalámicos y de la glándula pineal (melatonina), que inducen la movilización de metabolitos nutritivoenergéticos, (hidratos de carbono, proteínas y lípidos) tendientes a preservar la homeostasis metabólica. Ello es de vital y especial importancia en algunas formas clínicas de la AHF, tales como la amenorrea nerviosa y bulimia que cursan con una alta morbilidad y eventual mortalidad.

Este "circuito central" está compuesto básicamente por los ejes CRH-ACTH, GHRH-GH, GnRH-FSH-LH. Los estadios crónicos de nutrición inadecuada y/o restringida, produce un aumento de la actividad del eje adrenal y paralelamente, una disminución de la función gonadotrófica, tiroidea y prolactínica. Ello repercute en el estado general del organismo, en el psiquismo y además, provoca susceptibilidad a las infecciones por crear condiciones de inmunodepresión .

Los mecanismos que promueven, en la AHF la adaptación metabólica - hormonal al desbalance energético (gasto / consumo calórico), utilizan varias rutas, entre ellas, resulta relevante la participación de eje hipotalamo-hipofiso-tiroideo.

Los niveles circulantes de hormonas tiroideas y la conversión periférica de T4 a T3 mediante la enzima 5`deiodinasa, son destacados reguladores del metabolismo celular y energético. La alimentación es un factor importante que incide en el proceso de la mencionada deiodinización. Así, las restricciones dietéticas de hidratos de carbono reduce la conversión de T4 a T3 e incrementa la T3 reversa (T3 r), independientemente de las calorías consumidas^(2, 17)

Las atletas amenorreicas y en un mismo grado en otras mujeres con AHF que cursan con un desequilibrio del balance energético, los niveles séricos de T3, T4 total y libre, T3 r, son significativamente más bajos que el de las mujeres normales sedentarias. Las concentraciones TBG son similares^(17, 52). Este descenso de las hormonas tiroideas no se acompaña del esperable desenfreno de la secreción tirotrófica. Las concentraciones medias de las 24 hs. de TSH no están elevadas y el perfil, así como el ritmo circadiano de secreción de TSH, no están afectados⁽¹⁷⁾, evidenciando así una alteración del "feedback" negativo que normalmente ejercen las hormonas tiroideas sobre la secreción tirotrófica. Además, los valores del pico máximo de TSH en respuesta a la administración de TRH son menores y frecuentemente se presenta en los tiempos tardíos del estímulo, un rasgo característico del hipotiroidismo terciario o hipotalámico.

Asimismo, el descenso de T4 y T3 libres no se asocian a manifestaciones clínicas claras de hipotiroidismo, ni de sus específicas acciones a nivel hepático, ya que la síntesis SHBG se mantiene en los límites normales⁽¹⁷⁾.

Independientemente de la mencionada alteración del "feedback" hormonal tiroideo, es factible que la actividad de otros factores pueden contribuir a la atenuación del desenfreno de secreción de TSH. Un aumento en el hipotálamo del tono dopaminérgico y opioide en el curso de la AHF podrían ser también responsables de la inhibición del TRH⁽⁵⁰⁾. Alternativamente, se ha postulado que prolongada privación del TRH hipotalámico mediaría la desregulación de la biosíntesis de TSH y por otro lado, favorecer el descenso de PRL, ya que este tripéptido es un factor natural liberador de esta hormona⁽¹⁷⁾ Experiencias en animales y en hu-

manos demuestran que la glándula pineal juega un rol modulador de la función del eje hipotálamo-hipofiso - tiroideo. En este nivel, la melatonina ejerce un efecto negativo. En la AHF, la secreción de esta hormona es elevada, principalmente durante el sueño nocturno. Por otro lado, la melatonina también inhibe en el hipotálamo, la actividad del GnRH^(2,17), constituyéndose así, una interesante interrelación de melatonina-ejes tiroideo y gonadal.

Haciendo una evaluación global de esta patología, podemos considerar que la disfunción tiroidea, la hipersecciones de melatonina y la del eje H.H.Adrenal, el déficit del eje somatotrófico, que sumamádolos a la hipoprolactinemia y disfunción gonadal, evidencian que la AHF es un síndrome con múltiples interrelaciones y aberraciones funcionales neuroendocrinas.

El estudio integral de la fisiopatología de esta amenorrea terciaria, también requiere la consideración de la actividad hormonal de un complejo "circuito periférico". Éste se encuentra interrelacionado funcionalmente con el hipotálamo y está compuesto por el compartimento graso que aporta péptidos (adipokinas) tales como la leptina, adiponectina, entre otras citokinas, el Ghrelin proveniente principalmente del tracto gastrointestinal superior, y el hígado con la síntesis de IGF I. Estos péptidos, conjuntamente con los aminoácidos provenientes de la proteólisis a nivel muscular, los ácidos grasos desprendidos de la lipólisis, como los NEFA y los hidratos de carbono, que en estados de catabolismo acentuado, pueden derivar de la neoglucogénos a partir no sólo de las proteínas, sino también de los NEFA. Estos metabolitos, actuando en el sistema nervioso central, aportan el material energético necesario para el funcionamiento neuronal. Por otro lado, los neuropéptidos reguladores del apetito anteriormente mencionados, no sólo informan indirectamente las alteraciones metabólicas o el estado de la composición corporal, sino que también modulan las respuestas hipotálamo-hipofisaria, adecuando convenientemente su funcionamiento para mantener el equilibrio homeostático .

Conclusiones

La AHF es una patología principalmente inducida por el estrés psicológico y/o por actividad física intensa, generalmente asociada a dietas inadecuadas, con las cosecuentes alteraciones del balance gasto energético/consumo calórico y variaciones de la composición corporal.

Estos factores se combinan para inducir reacciones de adaptación que a nivel hipotálamo-hipofisario y se expresan principalmente como alteraciones de la secreción somatotrófica y proláctínica, tiroidea, amplificación de la secreción nocturna de melatonina, e hiperactividad del eje hipotalamo-hipófiso-adrenal.

Esta actividad central está interrelacionada con otro "circuito periférico" integrado por la secreción de una serie de neuropéptidos (leptina, adiponectina, insulina, IGF-1 y Ghrelin). El comportamiento de estas hormonas periféricas podría ser considerado como una respuesta homeostática tendiente a contrarrestar las desviaciones del metabolismo intermedio y fosfocálcico, que en un grado variable, presentan estas pacientes. Surge entonces, que la AHF podría ser considerada sólo como un epifenómeno de una afección hipotalámica global. En nuestra interpretación de esta problemática, estimamos que probablemente la interrupción espontánea de la función reproductiva, sería un mecanismo de "protección" para evitar así la exposición al embarazo en estas mujeres desnutridas, inmunodeprimidas y con un psiquismo vulnerable.

El notable incremento actual de esta patología, torna imprescindible un mejor conocimiento de sus distintas etiologías y el entendimiento de los mecanismos fisiopatológico, con el fin de poder diseñar una terapéutica racional y adecuada .

Agradecimientos por su gentil colaboración:

Sra. Nora Klass,
Dr. Oscar Levalle,
Dra. Beatriz Tepper

Bibliografía

1. **Hayes F. J., Weld C. K., Martin K. A. y col.** Gonadotropin releasing hormone deficiency; differential diagnosis and treatment. The Endocrinologist 9:36-44.1999

2. **Yen S. C.** Female hypogonstropic hypogonadism. Hypothalamic amenorrhea syndrome. *Endocrinol. and Metabol. Clinics N. A* 22: 29-58.1993
3. **Filicori M., Santoro N., Merriam G. R., y col.** Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62:1136-1143. 1986.
4. **Berga S. L., Mortola J. F., Girton L. y col.** Neuroendocrine aberrations in gonadal function disorders *En Yen S.S.S.C., Jaffe R.B.* Reproductive Endocrinology. Philadelphia W. B. Saunders p 576 -630.1991.
5. **Reame N. F., Sauder S. E., Case G. D. y col.** Pulsatile gonadotropin secretion in women with hypothalamic amenorrhea: evidence that reduced frequency of gonadotropin releasing hormone secretion is the mechanism of persistent anovulation. *J. Clin. Endocrinol.* 61:851 -858. 1985
6. **Crowley W. F., Filicoti M., Spratt D. I. y col.** The physiology of gonadotropin releasing hormone secretion in men and women. *Rec. Prog. Hormon. Res.* 41:473-531.1985
7. **Longcope C, Pratt J. H., Schneider S. H., y col.** Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45:146-154.1978..
8. **Yen S. S. C.** The human menstrual cycle: Neuroendocrine regulation. *En Yen S. S. D., Jaffe R.B.* (ed) Reproductive Endocrinology. Philadelphia W.B. Saunders p 273-308.1991.
9. **Gambacciani M., Yen S. S. C., Rasmussen D. D.** GnRH release from the mediobasal hypothalamus in vitro inhibition by corticotropin releasing factor. *Neuroendocrinology.* 43:533-536.1986.
10. **Petraglia F., Sutton S., Vale W. y col.** Corticotropin-releasing-factor decreases plasma luteinizing hormone levels in female sing hormone levels in female rats by inhibiting gonadotropin releasing hormone release into hypophysial-portal circulation. *Endocrinology* 120:1083-1088. 1987.
11. **Kaye W. H, Gwrtzman H. E., George D. T. y col.** Elevated cerebrospinal fluid levels of immunoreactive corticotropin-releasing-hormone in anorexia nervosa; relation to state of nutrition, adrenal function and intensity of depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 64:203 -208. 1987.
12. **Matsunne H., Hirato K., Yanahara T. y col.** Aromatization by skeletal muscle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63:717-720.1986.
13. **Longcope C., Kato T., Horton R., y col.** Aromatization by splanic tissue in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58:1089-1099. 1984.
14. **Schweikert H. U., Milevich L, Wilson J. D.,** Aromatization of androstenedione by cultured human fibroblast *J. Clin. Endocrinol. Metab* 43:785-891 1976.
15. **Schweikert H. U., Milevich L., Wilsun J. D.,** Aromatization of androstenedione by isolated human hairs *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40:413-420. 1974.
16. **Frish R. E., Canick J. A., Tulschinsky D.** Human fatty marrow aromatics androgen to estrogen *J. Clin. Endocrinol.* 51: 394-403. 1980.
17. **Yen S.S.C.** Chronic anovulation due to CNS-Hypothalamic-Pituitary dysfunction *en Reproductive Endolrinology. Yen S. S. C. y Jaffe R.B.* Saunders W. B. pp 631-688 .1991.
18. **Miller D.S., Reid R., Cetel N. y col.** Pulsatile administration of low dose gonadotropin-releasing hormone (GnRH) for the induction of ovulation and pregnancy in patients with hypotalamic amenorrhea *JAMA* 250:2937, 1983.
19. **Eastour B., Pugeat M., Lang F., Dechaud H., y col.** Sex hormone binding globulin in womem with anorexia nervosa. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 24 :571-576, 1986.
20. **Sirinathsinghi D. J., Mills I.H.** Concentration patterns of plasma dehydroandrosterona A5androstenediol and their sulphate testosterone and cortisol in normal healthi women and in women with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol. (Copenh).* 108:255-260 1985.
21. **Devesa J., Perez Fernandez, Bokser L. y col.** Adrenal androgen swcretion and dopaminergic activity in anorexia nervosa. *Hormon Metab. Res.* 20 : 57-60 .1988.
22. **Winterer L., Gwirsman H. E., George D. T. y col.** Adrenocorticotropin stimulated adrenal

- androgen secretion in anorexia nervosa impaired secretion at low weight with normalization after long term weight recovery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61:693-697. 1985.
23. **Genazzani A. D., Bersi C., Luisi S., y col.** Increased adrenal steroid secretion in response to CRF in women with hypothalamic amenorrhea. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.* 78: 247-252 2001
 24. **Rickenlund A. Carstrom K., Elcblom B. Y col.** Hyperandrogenicity is an alternative mechanism underlying oligomenorrhea or amenorrhea in female athletes and may improve physical performance. *Fertil. Steril.* 79:947-955.2003.
 25. **Rickenlund A, Thoren M., Calstrom K., y col.** Diurnal profiles testosterone and pituitary hormones suggest different mechanism for menstrual disturbances in endurance athletes. *J. Endocrinol. Endocrinol. Metab.* 89:702-704.2004.
 26. **Zumhoff B., Walsh B.T., Katz J. L. y col.** Sub normal plasma dehydroisoandrosterone to cortisol ratio in anorexia nervosa, second hormone parameter of ontogenic regression. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 668-672. 1983.
 27. **Coleman D. L., Schwizer R. W., Leiter E.H.,** Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes obesity mutants and age normal mice. *Diabetes.* 33:26-34.1984.
 28. **Lucas J. A., Hammed S. A., Casey L. M. y col.** Prevention autoantibody formation and prolonged survival in New Zealand black /New Zealand white F1 mice fed by dehydroepiandrosterone. *J. Clin. Invest* 55:2091-2099. 1985.
 29. **Barret Conner F., Khaw K. T., Yen S.S.C.** A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate mortality and cardiovascular disease. *J. Engl J. Med.* 315:1519 – 1530. 1986.
 30. **Bulbrook R.D., Hayward J. L. Spicer C. C.** Relation between urinary androgen and corticoid secretion, excretion and subsequent breast cancer. *Lancet* 2 :395-403. 1975
 31. **Thoman M. L., Weigle W. O.** The cellular and subcellular immunosenscence. *Adv. Immunol.* 46:221-232. 1989.
 32. **Soykara L.A., Misra M., Frenchman A. y col.** Abnormal bone mineral accruall in adolescent girls with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 : 4177-4185. 2002
 33. **Miller K. K., Lawson E. A., Marthur V. y col.** Androgens in woman with anorexia nervosa and normal –with woman with hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92 :1334-1339.2007.
 34. **Chan J. L, Hest K., De Paroli A. M., Veldhuis J. L. y col.** The rol of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaption to short term starvation in healthy men. *J. Clin. Invest.* 111 : 1409 –1421.2003.
 35. **Miller K K. Parulekar M.S., Schonfeld E. y col.** J.Cin. Endocrinol. Metab. Dressed leptin levels in normal weight women with hypothalamic amenorrhea:the effects of body composition and nutritional intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83:2909-2312 1998.
 36. **Meller K. K., Grispoon S., Gleysteen S. y col.** Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 :4434-4438, 2004.
 37. **Rigotti N. N. A., Neer R. M., States S. J. y col.** The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 265 :1133 –1138.1991.
 38. **Pittas A. G., Joseph N. A, and Greenberg A. S.** Adipocytokines and insulin resistance. *J.Clin.Metab.* 89 : 447-452. 2004
 39. **Zigman J.M. and Elmquist Minireview** From anorexia to obesity -the yin and yang of body weight control. *Endocrinology.* 144 : 3749-3756. 2003.
 40. **Weigle D. S., Cummings D. E., Neswby P. D., y col.** Roles of lepin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 88:1577-1586. 2003.
 41. **Pittas A.G.** Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and / or an orexigenic factor. *Clin. Endocrinol:* 62:1-17. 2005 .
 42. **Biller B. M. K. , Federoff H. J., Koenig J. L. y col.** Abnormal cortisol secretion and res-

- ponse to corticotropin -releasing - hormone in women with hypothalamic amenorrhea J. Clin. Endocrinol. Metab. 70:331-317.1990 .
43. **Suh B., Liu J., Berga S. y col.** Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic amenorrhea. J. Clin. Endocrinol. Metab. 66: 733-738. 1988 .
 44. **Miller K. K., Klibanski A.** Amenorrheic bone loss. J. Clin. Endocrinol Metab. 84:1775-1783. 1999
 45. **Ding J. K., Shekter C. B., Drink water B. I. y col .** High serum cortisol levels in exercise associated amenorrhea. Ann. Intern. Med. 108:530-534. 1988
 46. **Loucks A. B, Mortola J. F., Girton L. y col.** Alterations in the hypothamic pituitary ovarian and the hypothalamic pituitary axes in the athletic women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 68:402-411. 1989.
 47. **Warren M. P. and Ftied J.L.** Hypothallamic Amenorrhea. The effectes of environmental stress on the reproductive system. A central effect of the central nervous system. Endocrinol Metab. Clin N. A. 30:611-629 .2001 .
 48. **Suh B., Liu J., Berga S. y col.** Hypercortisolism in patients with functional hypothalamic amenorrhea J. Clin .Endocrinol. Metab. 66:733-739. 1988 .
 49. **Warren M. P., Vousonghan F., Geer E. B. y col.** Fnctional hypothalamic amenorrhea :hypo-leptinemia and disordered eating. J. Clin. Endocrinol .Metab. 84. 873-877. 1999 .
 50. **Ostberg J. E., Storryt C., Donaldt A. E. y col.** A dose-response study hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thckness and metabolism. Clin. Endocrinology .66 : 557 -564 .2007 .
 51. **Lawson E. A., Miller K. K., Mathur V. A. y col.** Hormonal and nutritional effects on cardiovascular risk markers in young women J. Clin. Endocrinol. Metab. 92:3089-3094 .2007.
 52. **Weinbrenner T., Zuger M., Jacobi G, y col.** Lipoprotein metabolism in patients with anorexia nervosa :case control study investigating the mechanisms leading to hypercholesterolemia Br J. Nur. 91:959-969.2004.
 53. **Ohwada R., Hotta M., Takano.** Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. Int. J. Eat. Disord. 39:598-601. 2006.
 54. **Ridker P.M. ,Rifai N., Rose L. y col.** Comparison of C reactive protein and low density lipoproteins cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events N. Engl. J. Med. 347:1557-1565. 2002.
 55. **Signorini A., De Filippo E., Panico S., De Caprio C. y col.** Long-term mortality in anorexia nervosa: a reprt after an 8 year follow-up and a review of the most recent literature. Eur. J. Clin Nutr. 61 :119-122. 2007.
 56. **Ridker P. M., Hennkens C. K., Buring J. E. y col.** C-reactive protein and others markers of inflamation in in the prediction of cardiovascular disease in women. N. Engl. J. Med. 342:836-843. 2000.
 57. **Albert C. M., Ma J., Rifai N, y col.** Propeptive study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation. 105:2598-2599. 2002.
 58. **Herzog D. B., Greenwood D. N., Dover D. J. y col.** Mortality in eating disorders : descriptive study. Int. J. Eat. Disord. 28:20-26. 2000.
 59. **Raitakari M., Mansikkanieni K., Marne-mi J. y col.** Distribution and determinants of serum high- sensivity C-reactive protein in a population of young adults : the Cardiovascular Risk in young Eins Study. J. Intern. Med. 258 : 428-434. 2005.
 60. **Bailargeon J. P., Mc Clish D. K., Essah P. A. y col.** Association between the current use of low- dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-anallysis. J. Endocrinol. Metab. 90 : 3863-3870. 2005.
 61. Writing Group for the Women´s Health Initiative Investigators Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women`s Healt Initiative randomized controlled trial JAMA 288 : 321-333. 2002.
 62. **Rosi R., Bursi F., Veronesi B. y col.** Effects of progestins on estrogen-induced increase in C-reactive protein in postmenopausal women. Maturitas. 49 :315-320. 2004 .
 63. **Reuben D. B., Palla S. L., Hu P. y col.** Progestings affect mechanism of estrogen- in-

- duced C-reactive protein stimulation. *Am. J. Med.*: 119-167 167. 2006.
64. **Vitale C., Cormodi A., Gebara O. y col.** Interleukin-6 and folow-metiaded dilatation as markers of increased vascular inflammation im women receiving hormone therapy. *Meno-pause*. 12:552-558. 2005 .
65. **Sesnilo G., Miller K. K., Haydem D. y col.** Inflammatory cardiovascujar risk markers in women with hypopituitarism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86:5574-5781. 2002.
66. **Vongpatanasin W., Tuncel M., Wang Z. y col.** Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J. Am Coll. Cardiol.* 41: 1358-1363. 2002.
67. **Ohwada R., Hotta M., OIKAWA S. y col.** Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J. Eat Disord.* 39 : 598-601. 2006.