

---

# Uma Perspectiva Psicossomática na Etiopatogenia da Anorexia Nervosa

---

Isabel do Carmo\*

## Resumo

*Descrevem-se os resultados de trabalhos que demonstram o papel do hipotálamo na síndrome da anorexia nervosa (AN). Nestas doentes o retrocontrolo no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide não funciona, mas a hipófise funciona quando estimulada externamente com o factor hipotalâmico. O mesmo se passa com o eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Uma parte das doentes tem valores elevados de hormonas de stress. As alterações nos leucócitos e linfócitos CD2 e CD4 são comuns à AN e à bulimia nervosa. Realça-se o facto de em muitas doentes a amenorreia ser anterior à perda de peso e persistir muito tempo após a recuperação do peso.*

*Descrevem-se os mecanismos através dos quais as endorfinas, o eixo CRH- ACTH-cortisol e algumas monoaminas cerebrais influenciam o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Relaciona-se a resposta imunitária com a activação do eixo CRH-ACTH-cortisol.*

*Descreve-se o hipotálamo como centro de homeostase e como centro do apetite e da imagem neurovegetativa do corpo.*

*Coloca-se a hipótese de haver uma perturbação hipotalâmica precoce, provocada pela forma como se desenvolve a alimentação precoce. Esta perturbação seria um factor importante na criação duma vulnerabilidade ao nível do funcionamento hipotalâmico que, perante factores externos vários (moda, família, acontecimentos de vida) desencadearia anorexia nervosa.*

## INTRODUÇÃO

Nos últimos vinte anos, o avanço da investigação que relaciona o chamado psíquico com o neurológico e com o endocrinológico tem avançado tão rapidamente que deu origem à designação da própria área em estudo – psiconeuroendocrinologia. Mais recentemente, a imunologia tem sido também relacionada com esta área, criando-se o conceito de psiconeuroimunoendocrinologia. Ambas se enquadram no conceito de psicossomática. No entanto, embora possamos aceitar este conceito transitariamente, é a própria designação que temos em causa, visto que, à medida que se avança no conhecimento, mais se compreende que o chamado psí-

---

\* Endocrinologista. Professora na Faculdade de Medicina de Lisboa, Chefe de Serviço no Hospital de Santa Maria.

quico e o chamado somático não existem como entidades separadas e que há um todo, que é o funcionamento do ser humano, indivisível. Tudo é somático e tudo é psíquico.

Na anorexia nervosa (AN) há perturbações endócrinas que afectam sobretudo os eixos hipotálamo-hipófise-gónadas e hipotálamo-hipófise-tiróide, configurando uma síndrome hipotalâmica<sup>(1-3)</sup>. Em algumas doentes há elevação das chamadas hormonas de *stress*<sup>(4,5)</sup>. Por outro lado há perturbação do sistema imunológico, de forma que não parece ser só dependente da alimentação<sup>(6)</sup>.

Alguns autores relacionam o aparecimento da AN na adolescência com a relação precoce mãe-filho. Um trabalho feito entre nós encontrou uma relação entre a AN e perturbações da alimentação precoce<sup>(7)</sup>.

Poder-se-á colocar a questão se a perturbação hipotalâmica destas doentes é causa ou consequência da síndrome. O hipotálamo é um centro do sistema nervoso central cuja estrutura funciona como placa giratória entre os estímulos superiores, ditos "psíquicos", e o sistema neurovegetativo. Residem aí os centros do apetite/saciedade, da temperatura, do apetite sexual, do sistema nervoso autónómico, entre outros. O hipotálamo é uma estrutura integradora, da qual depende a homeostase do organismo humano.

A nossa hipótese é que uma perturbação muito precoce da relação mãe-filho, neste caso predominantemente mãe-filha, particularmente no que diz respeito à alimentação, cons-

titua uma disfunção que afecta o funcionamento hipotalâmico na sua fase de desenvolvimento e configuração, passando a ser estrutural e provavelmente definitivo aquilo que começou por ser funcional.

## RESULTADOS DOS NOSSOS TRABALHOS

Em trabalho já apresentado<sup>(8)</sup>, estudámos a função tiroideia (eixo hipotálamo-hipófise-tiróide) em 67 doentes com AN diagnosticada com os critérios do DSM III R<sup>(9)</sup>. Tratava-se duma população do sexo feminino com uma média de idade de 17 anos  $\pm$  3 (DP), um Índice de Massa Corporal (IMC) de  $15,5 \pm 2,3$  (DP) Kg/m<sup>2</sup> e uma percentagem de peso perdido de  $32,1 \pm 9,5$  (DP) por cento (%PP). O objectivo foi correlacionar o IMC e a %PP com a função tiroideia, no sentido de perceber qual dos dois factores é mais importante; perceber qual o funcionamento do sistema de retrocontrolo hipofisário através do doseamento da TSH; observar a resposta hipofisária à estimulação externa com o factor hipotalâmico (TRH) e correlacionar com o IMC e a %PP.

Nos resultados obtidos observámos 34,2 por cento de doentes com valores baixos de T3, sendo que 91,3 por cento destes não tinham resposta hipofisária por retrocontrolo, isto é a TSH não subia. Houve correlação positiva entre o IMC e os valores de T3; esta correlação foi negativa para a %PP. Quando, num sub-grupo de 24 doentes, estimulámos a hipófise

com TRH obtivemos resposta normal em 15 (62,5%).

Na mesma série de doentes estudamos a função gonadotrófica ou seja o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas. O objectivo foi conhecer os valores basais das gonadotrofinas (LH e FSH) e correlacioná-los com o IMC e a %PP; observar a resposta hipofisária à estimulação com o factor hipotalâmico (GnRH), no sentido de perceber o grau de integridade do funcionamento da hipófise e correlacionar com o peso, o IMC e %PP. Como resultado obtivemos 75 por cento de valores basais baixos de LH e 33 por cento de valores baixos de FSH. Ao estimularmos a hipófise com LHRH obtivemos 32 por cento de respostas normais e 68% de doentes sem resposta anormal. Houve correlações positivas entre o peso e os valores da hormona hipofisária LH após estimulação com o factor hipotalâmico GnRH e entre o pico de LH atingido e o IMC.

Estudamos ainda hormonas de *stress* em doentes com AN. Fizemos doseamentos basais em 53 doentes para o cortisol (sexo feminino, idade 17,2 anos  $\pm$  3,3 (DP); IMC 15 $\pm$ 2,1 (DP) Kg/m<sup>2</sup>; %PP 31,7 $\pm$ 10 (DP)), em 49 doentes (sexo feminino, idade 17,2 anos  $\pm$  3,3 (DP); IMC 14,9 $\pm$ 2,1 (DP) Kg/m<sup>2</sup>; %PP 32,8 $\pm$ 10,1 (DP)) para a prolactina (PRL), em 29 doentes (sexo feminino, idade 16,7 anos  $\pm$  2,5 (DP); IMC 14,8 $\pm$ 1,9 (DP) Kg/m<sup>2</sup>; %PP 30,3 $\pm$ 9,6 (DP)) para a hormona de crescimento. Estudamos também a resposta destas hormonas a uma situação de hipoglicémia. A 26 doentes do grupo que fez estudo do cortisol

aplicámos os questionários EDI<sup>(10)</sup> e SCL90<sup>(11)</sup>. Os valores basais apresentaram-se acima do normal no que diz respeito a 26,4 por cento no cortisol, 8,2 por cento na prolactina e 31 por cento na hormona de crescimento.

No entanto, a resposta à estimulação pela hipoglicémia só foi normal em 25 por cento de doentes no que diz respeito ao cortisol e foi acima do normal em 53,3 por cento relativamente à hormona de crescimento. Nas pontuações obtidas com os dois questionários psicométricos, a população doente era diferente do controlo em 18 das 21 variáveis; no entanto, só houve correlação entre a variável depressão e o cortisol.

Estudamos ainda as populações linfocitárias em jovens com perturbações do comportamento alimentar, no sentido de perceber a resposta imunitária nestes doentes. Neste sentido estudaram-se as populações linfocitárias em 12 doentes do sexo feminino com AN (idade 17,3 anos  $\pm$  3 (DP), IMC 15 Kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  1,5 (DP)), duração da doença 18 meses  $\pm$  12 (DP)), 11 doentes com bulimia nervosa (idade 21,4 anos  $\pm$  2,4 (DP), IMC 21,5 Kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,5 (DP)), duração da doença 32,4 meses  $\pm$  2,1 (DP) e 6 doentes com bulimia nervosa e passado recente de AN (idade 18,5 anos  $\pm$  2 (DP), IMC 22,6 Kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  3, duração da doença 36 meses  $\pm$  17 (DP)).

Os valores obtidos para os leucócitos e linfócitos foram idênticos para a AN e a bulimia nervosa (BN) e diferentes dos controlos. Quanto às populações linfocitárias, dos resultados obtidos se conclui que a AN e BN são

diferentes dos controlos para os CD2 e CD4. Para os CD45 RA há uma diferença tendencial entre a AN e os controlos. Na BN pós-anorexia nervosa não encontramos diferenças quando comparadas as doentes com os controlos.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no nosso e noutros trabalhos sugerem que há uma adaptação do organismo à restrição alimentar e à magreza. Os valores de T3 baixam à medida que vai baixando o IMC e que vai aumentando a percentagem de peso perdido. Na prática, sendo a hormona tiroideia um factor essencial no mecanismo da produção de ATP intracelular, o facto de ela diminuir vai provocar uma diminuição da energia dispendida, poupando o mais possível o organismo emagrecido. Esta é a explicação lógica para este comportamento hormonal. No entanto, fica por explicar qual o mecanismo através do qual a hipófise não reconhece a mensagem da baixa T3 e não responde com o mecanismo de retrocontrolo habitual aumentando a TSH. E a verdade é que 62,5% das doentes vêm a ter uma resposta normal de TSH quando estimuladas externamente com o factor hipotalâmico, TRH. Pelo menos nestas doentes o que parece faltar para que o mecanismo de retrocontrolo funcione é esta estimulação hipotalâmica. Põe-se a hipótese de, nas restantes doentes, a falta de resposta da hipófise corresponder a um "adorme-

cimento" da glândula provocado pelo arrastamento no tempo da não-função. De qualquer modo, embora possamos localizar a origem do não funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide no primeiro órgão, ficamos por explicar quais as mensagens e os mensageiros que condicionam deste modo o hipotálamo. Sendo a desnutrição um factor decerto muito importante, coloca-se a pergunta de qual o mensageiro periférico que condiciona o hipotálamo, órgão da homeostase. E coloca-se também a pergunta se haverá mensageiros centrais que de igual modo o condicionam.

Relativamente ao eixo hipotálamo-hipófise-ovários, o que fica demonstrado é que há uma relação entre o funcionamento deste eixo, o peso e o IMC. Poderá sugerir-se que o eixo só funciona quando o ser humano feminino atinge uma quantidade suficiente de gordura. Isto explicaria que as mulheres de certos povos de caçadores recolectores, sujeitas a períodos de carência alimentar e exercício forçado pelo nomadismo na busca de alimentos, deixem de menstruar, tal factor condicionando (para além da sua liquidação física) o progressivo desaparecimento de certos povos, como os "bushimen". Mais uma vez, tal como em relação ao eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, o que parece estar em causa é o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, pois é a hipófise que funciona deficientemente com baixos níveis sobretudo da hormona luteínica (LH); no entanto, quando nos substituímos ao hipotálamo injectando GnRH, o fac-

tor hipotalâmico, obtivemos valores normais de LH em 32% das jovens, havendo uma correlação com o peso.

Coloca-se a hipótese das doentes com mais baixo peso terem uma hipófise "adormecida". E de novo se poderá perguntar qual a mensagem e o mensageiro que fazem com que o hipotálamo não desencadeie uma activação do eixo estimulador perante o não funcionamento do órgão periférico e das suas hormonas, neste caso o ovário e os estrogénios. Para além das perguntas que se colocam quanto ao não funcionamento do retrocontrolo habitual deste eixo, alguns dados parecem demonstrar, no entanto, que a questão é mais complexa. No caso do eixo hipotálamo-hipófise-ovários não se trata apenas duma defesa do organismo. Algumas das doentes com AN iniciam a amenorreia antes do início da perda de peso<sup>(12)</sup>. A maioria das doentes apresenta um período prolongado de tempo após a recuperação do peso até ao restabelecimento dos ciclos menstruais<sup>(13)</sup>. Mulheres magras com o mesmo IMC das doentes com AN menstruam normalmente<sup>(14)</sup>.

As gonadotrofinas são as hormonas hipofisárias responsáveis pela estimulação do ovário, a ovulação e o ciclo menstrual: a hormona luteínica (LH) e a hormona estimuladora do folículo (FSH), ambas funcionando por retrocontrolo com os estrogénios segregados pelo ovário. Por sua vez a secreção das gonadotrofinas pela hipófise é estimulada pela GnRH ("gonadotrofin releasing hormone"), que é segregada pelo núcleo arcuato

do hipotálamo<sup>(15)</sup>, num padrão de pulsos que se calculam com um período de 1 a 2 horas<sup>(16)</sup>. Ora a secreção da GnRH no hipotálamo parece ser influenciada por múltiplos factores centrais. Assim os opióides, particularmente a  $\beta$ -endorfina, exercem uma inibição da secreção de GnRH<sup>(17)</sup>. A CRH ("corticotropin releasing hormone") também tem efeito inibidor sobre a secreção de GnRH. Ora a CRH é segregada não só pelo próprio hipotálamo como também por outras áreas do sistema nervoso central e tem sido largamente estudada como implicada na resposta ao *stress* e à depressão<sup>(18)</sup>. Por sua vez a CRH também estimula a secreção de  $\beta$ -endorfina, pelo que actuará inibindo a GnRH directa e indirectamente<sup>(19)</sup>. Por outro lado, o próprio cortisol, que já vimos estar elevado numa parte das doentes, parece inibir a secreção da GnRH ou a resposta da LH à GnRH<sup>(19)</sup>. Alguns estudos sugerem uma secreção diminuída de GnRH em mulheres deprimidas<sup>(19)</sup>.

As monoaminas cerebrais poderão também estar implicadas no condicionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovários. Assim, há autores que defendem que uma elevação da dopamina inibiria a secreção de GnRH<sup>(20)</sup>. Por outro lado, uma baixa secreção de noradrenalina seria responsável por uma baixa estimulação<sup>(21)</sup>.

A palavra *stress*, introduzida no sentido clínico por Selye ao descrever a síndrome geral de adaptação, é utilizada tanto para designar o agente, como a resposta do organismo a esse agente. Por outro lado, tanto é utili-

zada para descrever a resposta adaptativa que permite a sobrevivência, como a cascata de resposta exagerada, eventualmente geradora de sofrimento e patologia. A AN é uma situação de *stress* seja pelo mecanismo complexo que a desencadeou, seja pela situação de desnutrição e de conflito provocados pela doença. Mas, contraditoriamente, o sistema de resposta ao *stress*, activado pela comida e pela actividade sexual, essencial à preservação da espécie<sup>(22)</sup> parece estar inibido na AN. Parece haver uma activação do eixo CRH-ACTH-cortisol numa parte das doentes, tal como existe em algumas depressões. Segundo Taylor<sup>(23)</sup> a activação deste eixo nestes casos de depressão ou *stress* seria consequência da diminuição das defesas do Eu, com desencadeamento de respostas de sobrevivência autonómicas e neuroendócrinas. Outros autores<sup>(24)</sup> baseiam-se na ocorrência da activação deste eixo em certas depressões para colocar a hipótese de substracto orgânico. Nas nossas doentes há uma correlação dos valores do cortisol com a pontuação para a depressão.

Em relação às alterações encontradas nas populações linfocitárias das nossas doentes com perturbações do comportamento alimentar, podem ser provocadas ou por desnutrição ou pelo cortisol ou por ambos<sup>(25,26)</sup>. No entanto verifica-se que o grupo com AN é idêntico ao grupo com BN: ambas têm uma diminuição de leucócitos e linfócitos CD2 e CD4 relativamente aos controlos, e não diferem significativamente entre si. Ora,

enquanto a AN pela sua própria definição, se refere a uma pessoa desnutrida, a BN ocorre em pessoas de peso normal, como eram as do grupo estudado. Logo, aquilo que há em comum entre os dois grupos e que provoca a perturbação imunitária não é a desnutrição, mas algo mais, possivelmente da esfera do chamado psíquico. Mais uma vez está em causa possivelmente o eixo CRH-ACTH-cortisol.

Há pois uma constelação de funcionamentos ou disfuncionamentos na AN que passam por uma perturbação hipotalâmica. Uma parte poderá ser explicada pela desnutrição e por mecanismos de retrocontrolo periferia – sistema nervoso central, não totalmente conhecidos. Outra parte parece residir na própria especificidade do funcionamento hipotalâmico e da sua resposta aos estímulos supra- e peri-hipotalâmicos. É também no hipotálamo que estão os centros do apetite/saciedade, da sexualidade, da temperatura. E embora seja no córtex cerebral que está representado o corpo no que diz respeito à sensibilidade periférica e à motricidade voluntária, a consciência neurovegetativa do corpo reside no hipotálamo, representante mais antigo de formas do sistema nervoso central anteriores na filogénese.

Por outro lado, existem no hipotálamo sistemas de funcionamento que condicionam o apetite/saciedade de acordo com as necessidades, isto é com o estado de nutrição do indivíduo. Estes sistemas complexos têm sido estudados<sup>(27)</sup> e sabe-se quan-

to no ser humano podem ser complexos. Por outro lado, embora se conheçam muitos neuropéptidos e monoaminas envolvidos, que actuam a nível hipotalâmico sobre os vários núcleos do apetite e da saciedade (ventromediano, paraventricular, lateral, arcuato e acumbens), há ainda muitos hiatos no conhecimento, nomeadamente no que diz respeito ao retrocontrolo necessidade – apetite – saciedade e imagem (consciência) do corpo – apetite – saciedade.

Há poucos estudos que digam respeito à relação precoce e à alimentação precoce das doentes com AN. Um estudo feito entre nós por D. Bouça e col<sup>(7)</sup> mostrou que no grupo de doentes com AN tinha havido mais psicopatologia, nomeadamente depressão, durante as gravidezes das mães, comparadas com controlos e que durante a fase de alimentação precoce tinha havido também um maior desinteresse de parte a parte.

As interpretações recentes da AN apontam para a existência duma vulnerabilidade que perante estímulos externos (actualmente o elogio da magreza, no passado o misticismo, para além duma constelação de factores familiares e ambientais em geral) desencadearia a doença.

A hipótese que pomos é que uma perturbação muito precoce da relação com a alimentação e com a mãe produziria nestas pessoas, enquanto recém-nascidos, uma perturbação da função integradora hipotalâmica, que teria como consequência uma maior vulnerabilidade. Esta perturbação poderia passar de funcional a orgâni-

ca. Sabe-se que o surgimento do *Homo Sapiens* na evolução das espécies levou ao encurtamento do tempo de gestação. O sistema nervoso central do ser humano, nomeadamente o cérebro, passou a ter que se completar cá fora, dado que as suas grandes dimensões não permitiriam o parto se a gestação continuasse até ao fim do seu desenvolvimento. Deste modo, o bebé humano fica ligado à mãe, cá fora, muito mais tempo que qualquer outro mamífero, enquanto o seu sistema nervoso central se continua a desenvolver, numa fase ainda de grande modulação. Poderá dizer-se que é o animal cuja relação com a mãe-alimentadora e com os factores ambientais precoces mais vão influenciar de forma definitiva o funcionamento e a própria organicidade do sistema nervoso central. Uma eventual perturbação da função alimentar, ligada ao *stress* da sobrevivência e ligada à relação com a mãe, pode ir marcar de forma definitiva o funcionamento e a organicidade do hipotálamo, placa giratória da homeostase e dos mecanismos de defesa e de sobrevivência, como vimos. Tudo se passa num período de grande imaturidade e receptividade aos estímulos do sistema nervoso central. Esta modulação precoce constituiria um terreno de vulnerabilidade que condicionaria posteriormente uma perturbação de desenvolvimento na fase da puberdade em que todos estes mecanismos hipotalâmicos estão de novo a ser muito solicitados. Há a acrescentar que a relação alimentar mãe – recém-nascido do sexo feminino não é

igual à do recém-nascido do sexo masculino, o que poderia ter importância na maior vulnerabilidade das raparigas.

Por sua vez esta disfunção desenvolvida na fase precoce da vida pode ser ainda condicionada por factores genéticos, geradores também dum terreno de vulnerabilidade.

Deste modo, as interpretações etiopatogénicas da AN de inspiração psicodinâmica não seriam incompatíveis com as interpretações que vêm no substrato orgânico a explicação para esta complexa síndrome psico-neuro-imuno-endócrina.

### **Abstract**

*We describe the results of studies which show the role of the hypothalamus in anorexia nervosa (AN). In these patients the hypothalamus-pituitary-thyroid axis does not function adequately but the pituitary responds with releasing of TSH when stimulated with TRH. A similar situation occurs at hypothalamus-pituitary-ovary axis. A great proportion of these patients have increased levels of stress hormones. The abnormalities in leukocytes, lymphocytes, CD2 and CD4 levels are common in AN and bulimia nervosa. We stress the fact that the amenorrhoea generally occurs before low of weight and persists long time after the recover of weight.*

*We describe the mechanisms through which endorphin, CRH-ACTH-cortisol axis and some cerebral monoamines control the function of the hypothalamus-pituitary-ovary axis. We relate the immune response with the activation of CRH-ACTH-cortisol axis.*

*We describe the hypothalamus as an homeostatic center and as the center of appetite and of neurovegetative image.*

*We suggest that an early hypothalamic abnormality associated with early feeding can be implicated. This abnormality could be major factor in the sensitivity of hypothalamic function which, triggered by several external factors (fashion, family, life events) induce anorexia nervosa.*

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Newman MM, Halmi KA. The endocrinology of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Endocrin Metab Clin NA* 1988; 17: 195-212.
2. Carmo I, Reis D, Sampaio D, Galvão-Teles A. Fonction thyroïdienne, index de masse corporelle et pourcentage de perte de poids au cours de l'anorexie mentale. *Rev Franc Endocrinol Clin* 1996; 37: 489-94.
3. Vigersky RP, Loriaux DL, Anderson AE. Anorexia nervosa: behavioral and hypothalamic factors. *Clin Endocrinol Metab* 1976; 5: 517-21.
4. Krhan DD, Gornell BA. Corticotropin-releasing hormone: possible role in eating disorders. *Psychiatr Med* 1989; 7: 235-45.
5. Rolla M, Andreoni A, Bellit D, Ferdeghini M, Ferramini E. Failure of glucose infusion to suppress the exaggerated GH responses to GHRH in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 215-22.
6. Carmo I, Palma-Carlos ML, Melo A, Jorge Z, Macedo A, Nunes S, Galvão-Teles A, Palma-Carlos AG. Caractérisation des leucocytes, lymphocytes et populations lymphocytaires dans les maladies du comportement alimentaire. *Allergie et Immunologie* 1997; XXIX: 261-8.

7. Bouça D, Varandas P, Padre-Santo D, Neves A, Garcia T, Carmo I, Galvão-Teles A, Sampaio D. Perturbação alimentar na infância em doenças de comportamento alimentar - estudo exploratório. *Endocr Metab Nutr* 1995; 4: 103-6.
8. Carmo I. *Contribuição para o estudo das doenças do comportamento alimentar em populações portuguesas*. Dissertação de Doutoramento, FML, Lisboa, 1998.
9. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, III, ed R. Washington: American Psychiatric Association, 1987.
10. Garner DM, Olmstead M, Polivy J. Development and validation of a multidimensional eating disorders inventory for anorexia nervosa and bulimia. *Int J Eating Dis* 1983; 2: 15-34.
11. Derogatis LR, Clary PA. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validity. *J Clin Psychology* 1977; 33: 981-9.
12. Baranowska B. Are disturbances in opioid and adrenergic systems involved in the hormonal dysfunction of anorexia nervosa? *Psychoneuroendocrinology* 1990; 15: 371-9.
13. Garcia-Rubi E, Vasquez-Alemán D, Mendez JP, Salinas JL, Garza-Flores J, Ponce de Leon S, Perea-Palacios G, Ulloa-Aguirre A. The effects of opioid blockade and GnRH administration upon luteinizing hormone secretion in patients with anorexia nervosa during the stages of weight loss and weight recovery. *Clin Endocrinol* 1992; 3: 520-8.
14. Weiner H. Psychoendocrinology of anorexia nervosa. *Women's Disorders. Psych Clin NA* 1989; 12 (nº 1): 33-40.
15. Knobil E. The GnRH pulse generator. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1721-7.
16. Reame N, Sander SE, Case GD. Pulsatile gonadotropin secretion during the human menstrual cycle: evidence for altered pulse frequency of gonadotrophin releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 328-37.
17. Ferin M, Vande Wiele R. Endogenous opioid peptides and the control of the menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 18: 365-73.
18. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psych Clin NA* 1998; 21: 293-308.
19. Young E, Korszem A. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Psych Clin NA* 1998; 21: 309-324.
20. Goldem NH, Shenker FR. Amenorrhea in anorexia nervosa. Neuroendocrine control of hypothalamic dysfunction. *Int J Eating Dis* 1994; 16: 53-60.
21. Kaye WH, Jimerson DC, Lake CR, Ebert MM. Altered norepinephrine metabolism following long-term weight recovery in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1985; 14: 333-42.
22. Dorn LD, Chronsos GP. The endocrinology of stress system disorders in adolescence. In: Adolescent endocrinology. *End Met Clin NA* 1993; 22: 685-700.
23. Taylor GJ. *Psychosomatic Medicine and Contemporary Psychoanalysis*. Connecticut: International Universities Press, 1989.
24. Brown WA, Shuey I. Response to dexamethasone and subtype of depression. *Arch Psychiatry* 1980; 37: 747-51.
25. Chanra RK. Immunocompetence is a sensitive and functional barometer of nutrition status. *Acta Paediatrica Scand (suppl)* 1991; 374: 129-32.
26. Blalock JE. The immune system our sixth sense. *The immunologist* 1994; 2/ /1: 8-15.
27. Leibowitz SF. Neurotransmetteurs hypothalamiques, hormones et comportement alimentaire. *Confrontations Psychiatriques* 1989; 31: 19-48.