

ALTERACIONES ENDOCRINAS ASOCIADAS A DESNUTRICIÓN

Mariangel Abbate¹, Darwing Villalta¹, Nolis Camacho²

¹Unidad de Endocrinología. ²Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo Infantil, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA)-Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(1): 18-25

RESUMEN

La desnutrición es un estado patológico secundario a déficit nutricional, donde se producen diversas alteraciones endocrinas con el fin de preservar la homeostasis metabólica. Se describen múltiples interrelaciones funcionales endocrinas, tanto centrales como periféricas, a través de las cuales, el tejido adiposo y gastrointestinal constituyen importantes reguladores del metabolismo corporal y de las respuestas hipotálamo-hipofisarias, quienes, a su vez, adecúan convenientemente el funcionamiento del organismo. En líneas generales ocurre una supresión del eje de crecimiento y del eje reproductivo, esto como una respuesta adaptativa que permite preservar la energía de los nutrientes para su utilización por órganos vitales y de esta manera no derivar energía a procesos no vitales como el crecimiento y la reproducción. Así mismo, en el paciente desnutrido se reduce la conversión de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) e incrementa la T3 reversa (T3 r) como un mecanismo protector que garantiza la disminución de la actividad metabólica basal, con la finalidad de preservar energía. No obstante, también se produce como respuesta al estrés una hiperactividad del eje adrenal. Las implicaciones clínicas en la desnutrición están determinadas principalmente por hipogonadismo asociado a un incremento del riesgo de osteoporosis y retraso del crecimiento y la pubertad en niños y adolescentes, que puede originar problemas de autoestima con implicaciones psicosociales. Aunado a esto, el exceso de adiponectina y glucocorticoides inciden en la respuesta inmune y condicionan un incremento de la susceptibilidad infecciosa. En este artículo se revisan estas alteraciones endocrinas asociadas a desnutrición.

Palabras claves: desnutrición, alteraciones endocrinas, hipogonadismo, osteoporosis, hiperactividad adrenal.

ENDOCRINE ALTERATIONS ASSOCIATED WITH MALNUTRITION

ABSTRACT

Malnutrition is a pathological condition secondary to nutritional deficit, where diverse endocrine alterations occur in order to preserve metabolic homeostasis. Multiple endocrine functional interrelationships are described, both central and peripheral, through which adipose and gastrointestinal tissues are important regulators of body metabolism and hypothalamic-pituitary responses, which, in turn, conveniently adapt the functioning of the organism. In general, there is a suppression of the growth axis and of the reproductive axis, as an adaptive response that allows to preserve the energy of the nutrients for its use by vital organs, and in this way, not to derive energy to non-vital processes such as growth and reproduction. Likewise, in the malnourished patient, the conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) is reduced and the reverse T3(rT3) is increased as a protective mechanism that guarantees the decrease of the basal metabolic activity, with the purpose of preserving energy. However, hyperactivity of the adrenal axis also occurs as a response to stress. The clinical implications associated with malnutrition are mainly determined by hypogonadism associated with an increased risk of osteoporosis and

Artículo recibido en: Septiembre 2018. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2018
Dirigir correspondencia a: Mariangel Abbate. Email: mariangelabbate85@gmail.com

retardation and puberty in children and adolescents, which can lead to self-esteem problems with psychosocial implications. Added to this, the excess of adiponectin and glucocorticoids affect the immune response and condition an increase in infectious susceptibility. In this article we review the endocrine disorders associated with malnutrition.

Keywords: malnutrition, endocrine disorders, hypogonadism, osteoporosis, adrenal hyperactivity.

INTRODUCCIÓN

La desnutrición se refiere a las carencias y desequilibrios de la ingesta calórica y de nutrientes de una persona e incluye la emaciación, retraso del crecimiento e insuficiencia ponderal; se considera un problema de salud que repercute en el desarrollo social y económico de los países. Según los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) 462 millones de personas en el mundo tenían insuficiencia ponderal, 52 millones de niños menores de 5 años presentaban emaciación y 155 millones de niños menores de 5 años retraso del crecimiento, alrededor del 45% de las muertes de menores de 5 años tiene que ver con la desnutrición, que en su mayoría se registran en los países de ingresos bajos y medianos¹. En América Latina y el Caribe, el 13,4% de los niños menores de 5 años padecen retraso del crecimiento y específicamente en Venezuela, en los estados Vargas, Miranda y Zulia se ha reportado que un 35,5% de los niños menores de 5 años tiene algún grado de desnutrición^{2,3}.

La desnutrición conduce a un estado patológico de variable severidad y con distintas manifestaciones clínicas, secundarias a la alteración de diversos sistemas en nuestro organismo⁴. Las manifestaciones endocrinas asociadas a desnutrición resultan del déficit de nutrientes que afectan el balance energético, modifican el esquema corporal y originan reacciones hormonales destinadas a preservar la homeostasis metabólica⁵. En este proceso adaptativo interviene un "circuito central" constituido por hormonas hipotalámicas interrelacionado con el "circuito

periférico" compuesto por péptidos provenientes de varios tejidos⁶.

La expresión adaptativa del circuito central engloba fundamentalmente una disminución de la actividad de las células somatotropas, tirotropas y galactotropas, evidenciando en contraparte, amplificación de la secreción nocturna de melatonina e hiperactividad corticotropa. A su vez, las interrelaciones entre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal con los sistemas opioideo-dopaminérgico condicionan inhibición de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), base fisiopatológica crucial para el desarrollo de disfunción gonadal cuya manifestación clínica es la amenorrea hipotalámica funcional (AHF)^{6,7}.

Por su parte, el "circuito periférico", funcionalmente interrelacionado con el central, está compuesto por la leptina y adiponectina sintetizadas en el adipocito, la ghrelina en el tracto gastrointestinal superior, insulina y factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), péptidos sintetizados en páncreas e hígado, respectivamente. Estos péptidos, además de participar en la regulación de los mecanismos de hambre y saciedad, también intervienen en respuestas de adaptación homeostática que, durante la desnutrición, ocasionan desvíos del metabolismo intermedio y fosfocálcico, así como supresión del eje reproductivo, que en grado variable afectan el organismo^{6,8,9}.

Para iniciar la descripción detallada de las alteraciones endocrinas asociadas a desnutrición se abordarán a continuación cada uno de los ejes neuroendocrinos y sistemas hormonales afectados, así como sus respectivas implicaciones clínicas.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-SOMATOTRÓFICO

En condiciones de desbalance energético o con franca desnutrición se presentan niveles séricos normales o normales altos de hormona del crecimiento (GH), es decir, existe una correlación inversa entre las concentraciones de GH y el peso o el índice de masa corporal (IMC)¹⁰. Estos pacientes cursan con niveles basales y secreción diaria de GH altos, pero su perfil pulsátil es irregular, esto condiciona una resistencia a la GH, dada por disminución de los receptores de la hormona, que, sumado al descenso de la proteína transportadora de GH (GH bindingprotein, GHBP), alteran su capacidad de estimular en el hígado la síntesis de IGF-1 y de la proteína de unión al IGF-1 tipo 3 (IGF-BP3) lo que ocasiona disminución de los niveles periféricos de ambos^{10,11}. Además, el hipoinsulinismo relativo que se presenta en la desnutrición ocasiona un incremento en los niveles de la proteína de unión al IGF-1 tipo 1 (IGF-BP1) que también contribuye al descenso de la IGF-1 libre¹².

El factor asociado a la elevación de GH es principalmente la disminución del IGF-1, el cual, en concentraciones normales, activa en el hipotálamo la síntesis de somatostatina y mediante ello, inhibe la secreción de la hormona liberadora de GH (GHRH), por lo tanto, su disminución condiciona de forma indirecta elevación de la secreción de GH¹². Sin embargo, se ha determinado que otras hormonas a nivel periférico pueden incidir en la elevación de la GH, como la ghrelina, péptido sintetizado en el tracto gastrointestinal superior que está elevado en la desnutrición y se comporta como un potente secretagogo de GH¹³; además, la leptina, una adipokina cuya concentración es directamente proporcional a las reservas grasas del organismo, se encuentra disminuida en la desnutrición, lo que ocasiona una disminución del tono somatostatinérgico en el hipotálamo con el subsecuente incremento de GH; se ha demostrado inclusive que en pacientes de bajo peso con AHF, los niveles de IGF-1 e IGF-BP3 aumentan durante la terapia con leptina recombinante, lo que sugiere que la leptina puede aumentar directamente los

niveles de IGF-1 a pesar de la resistencia relativa a la hormona de crecimiento^{12,14}.

Los cambios en la actividad de estos péptidos pueden ser considerados como un mecanismo de adaptación ante la desnutrición, tendiente a proteger la homeostasis metabólica para preservar la disponibilidad de los nutrientes utilizados por órganos vitales como proceso prioritario, con detrimento del estímulo del crecimiento, por un déficit funcional somatotrófico; como consecuencia estos pacientes cursan con retardo del crecimiento expresado en talla baja¹².

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-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 desyodación, así, la restricción dietética de hidratos de carbono reduce la conversión de T4 a T3 e incrementa la T3r comportándose como un síndrome del eutiroideo enfermo⁶.

En mujeres atletas de bajo peso con AHF que cursan con desequilibrio del balance energético, se han demostrado niveles séricos de T3 y T4 libres significativamente más bajos que en condiciones normales, sin observarse un aumento de la secreción tirotrófica, presentando concentraciones de Tirotropina (TSH) normales en 24 horas; aunado a esto, el pico máximo de TSH posterior a la administración de hormona liberadora de Tirotropina (TRH) fue menor y frecuentemente se presentó en los tiempos tardíos del estímulo¹⁵. Adicionalmente, en este grupo de pacientes con AHF se ha demostrado que la administración exógena de leptina recombinante conduce a un aumento en los niveles de hormonas tiroideas, lo cual sugiere que la hipoleptinemia juega un papel relevante en la alteración de la función tiroidea¹⁴.

Esta disfunción tiroidea asociada a desnutrición se considera una respuesta adaptativa con el fin de regular el metabolismo basal y preservar

energía para funciones vitales durante la restricción calórica; ahora bien, ¿cómo se realiza el diagnóstico diferencial entre ésta disfunción y el hipotiroidismo? En el caso del hipotiroidismo primario, se debe tener en consideración que aunque ambos cuadros cursan con descenso de T4 y T3 libres, en la desnutrición no se evidencia incremento de TSH ni se presentan manifestaciones clínicas claras de hipotiroidismo. En los casos de hipotiroidismo secundario es más difícil de diferenciar porque el perfil hormonal puede ser idéntico en las dos condiciones, en estos pacientes, el cálculo de la relación T4 libre a T3 libre puede ser útil porque en el hipotiroidismo, la proporción disminuye, mientras que, en la anorexia, la T3 libre disminuye más que T4^{6,15}.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL

Los niveles de cortisol plasmáticos están elevados en los estados que cursan con un desbalance nutricional y delgadez, sin alteración en el ritmo diurno de secreción; son expresión de la respuesta hormonal al ayuno que dirige la utilización de reservas energéticas en casos de restricción calórica y declinan cuando se produce un ascenso del peso corporal^{13,16}.

La Ghrelina, como se mencionó previamente, se encuentra elevada en condiciones de déficit nutricional; este péptido ha demostrado "in vitro" que promueve en el hipotálamo la síntesis de la hormona liberadora de Corticotropina (CRH) y de hormona antidiurética (ADH), ambas consideradas potentes estimulantes de la Corticotropina (ACTH)^{17,18}. Los mecanismos de ésta interrelación Ghrelina-CRH a nivel hipotalámico son complejos; investigaciones en animales demuestran una estimulación directa mediada por Ghrelina en la síntesis de CRH en hipotálamo, aunque también se ha demostrado que de manera indirecta la Ghrelina puede aumentar la síntesis de CRH al estimular al neuropéptido Y (NPY) y éste, a su vez, inhibir la síntesis de GABA y su acción inhibidora sobre las neuronas productoras de CRH¹⁹. En contraste, el funcionamiento del eje adrenal y la secreción de la leptina están inversamente relacionados, la

administración de glucocorticoides genera una disminución dosis dependiente en la expresión del ARNm de leptina, y el agregado de leptina en cultivos de células adrenales bloquea la secreción del cortisol post-estímulo de ACTH⁵.

Al realizar pruebas diagnósticas de hipercortisolismo en pacientes con bajo peso y anorexia nerviosa, se evidencia aumento moderado de los niveles de cortisol con preservación del ritmo circadiano y niveles normales de ACTH, así mismo, en la prueba de estimulación de CRH se muestra disminución de la respuesta de ACTH; esto concuerda con una mayor secreción de CRH con regulación negativa de los receptores corticotropos de CRH. Por otra parte, al evaluar con pruebas de inhibición con dexametasona hay ausencia de supresión del cortisol, lo que demuestra disminución de la sensibilidad de la retroalimentación negativa¹⁵.

EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-GONADAL

La función reproductiva es dependiente de la composición corporal, tanto el inicio de la pubertad, en ambos sexos, como la integridad del ciclo menstrual en la mujer una vez iniciado, dependen de un nivel crítico del peso corporal, y especialmente de la relación masa magra / masa grasa²⁰. De acuerdo a esto, se estima que resulta conveniente conservar un mínimo del 20% de masa grasa corporal para lograr un ciclo menstrual normal, esto quiere decir que la pérdida del 10-15% del peso corporal, (equivalente aproximadamente a un 30% de masa grasa) puede originar retraso puberal en pre-puber, irregularidades menstruales e incluso, amenorrea e infertilidad en post-puber⁶.

Debido a la identificación de receptores de leptina en hipotálamo y células gonadotropas, se ha planteado que dicha adipokina es el vínculo crítico entre la suficiencia de las reservas de energía y la integridad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En pacientes con AHF de años de evolución con bajos niveles de estradiol (E2) y de hormona luteinizante (LH), la administración de leptina humana recombinante durante 3 meses llevó a la normalización de los niveles de

hormonas reproductivas (E2 y LH), desarrollo folicular y ciclicidad menstrual¹⁴. En varones se ha demostrado que durante periodos de ayuno agudo se presenta disminución de la pulsatilidad de LH y de las concentraciones de testosterona, lo cual revierte con la administración de leptina recombinante²¹. Aunado a esto, el incremento de la secreción de CRH presente en la desnutrición, inhibe la actividad pulsátil de la GnRH, lo cual también contribuye en la disminución de las concentraciones de gonadotropinas (Hormona foliculo estimulante-FSH y LH)^{5,22}.

El tejido muscular y el compartimiento grasa, proveen el 25-30% y 15%, respectivamente, de los estrógenos de origen no glandular a través de la aromatización "in situ" de los andrógenos. En consecuencia, la reducción de la masa grasa y la consiguiente disminución de la conversión esteroidea periférica se suma al déficit de la síntesis de estrógenos en los ovarios por hipogonadismo hipogonadotrópico⁶.

En conclusión, la malnutrición puede producir un estado hipogonadotrópico e hipoestrogénico con retraso en el inicio de la pubertad en las prepuberes y la aparición de AHF en mujeres adultas, que puede interpretarse como un "mecanismo de protección" para evitar la exposición a un eventual embarazo de alto riesgo en estas mujeres con escasez de nutrientes.

METABOLISMO MINERAL ÓSEO

El bajo peso, constituye un factor de riesgo de osteoporosis; en un paciente desnutrido varias alteraciones endocrinas como el hipercortisolismo, los déficits de estrógenos, leptina y GH inciden de forma negativa en la densidad mineral ósea²³.

El hipercortisolismo puede inducir alteraciones del metabolismo del calcio y la vitamina D, con atenuación de la actividad osteoblástica, disminución de la absorción intestinal de calcio y aumento de su pérdida urinaria²⁴. Por otro lado, los estrógenos y la leptina tienen un efecto protector sobre la masa ósea, por tanto, en los pacientes desnutridos que cursan con hipogonadismo

hipogonadotrópico e hipoleptinemia, se presenta una baja densidad mineral ósea²⁵. Adicionalmente, se ha demostrado también que la GH está involucrada en la preservación de la integridad ósea²⁶.

En el déficit nutricional también se ha descrito una deficiencia relativa de andrógenos gonadales (testosterona) y suprarrenales (dehidroepiandrosterona sulfato), los cuales son necesarios en condiciones normales para el mantenimiento de la densidad mineral ósea por sus efectos anabólicos sobre el hueso. Estas alteraciones hormonales condicionan alteración ósea en estos pacientes, que pudiese variar desde la osteopenia en un 92% hasta la osteoporosis en 38% de los casos⁶.

BALANCE NUTRITIVO – ENERGÉTICO

El desbalance entre el consumo calórico y el gasto energético es el principal factor etiopatogénico inductor de las reacciones hormonales y metabólicas homeostáticas en respuesta a la desnutrición, consideradas, éstas últimas, como mecanismos dirigidos a regular la disponibilidad de los nutrientes metabólicos en condiciones de balance energético negativo⁶.

La restricción dietética con una moderada o importante alteración en el balance del consumo calórico/gasto energético induce la inhibición de la secreción de insulina y el aumento de la liberación de glucagón y norepinefrina, también implicados en la regulación de los carbohidratos, configurando así una combinación de acciones hormonales destinadas a regular la utilización periférica de la glucosa²⁷. La insulina tiene un reconocido efecto inhibitorio sobre la liberación de ácidos grasos, por tanto, la disminución en su secreción estaría destinada a favorecer la lipólisis y el consiguiente aumento de la disponibilidad de ácidos grasos para su metabolización y su utilización como material energético²⁸.

El compartimiento adiposo, actualmente considerado como un complejo órgano endocrino, secreta sustancias como leptina y adiponectina,

implicadas en la regulación del balance nutritivo-energético. La leptina, guarda relación proporcional con la cantidad de tejido adiposo, actúa en el hipotálamo para estimular la síntesis de hormona estimulante de los melanocitos alfa (MSHa), de péptidos con acción anorexígena, e inhibir al NPY y al péptido relacionado con Agouti (Ag-RP), ambos orexígenos. El NPY estimula al CRH y ambos inhiben en el hipotálamo a la GnRH, originando las alteraciones en la síntesis de glucocorticoides y en la función reproductiva ya descrita²⁹.

Por su parte, la adiponectina guarda una relación inversamente proporcional con las reservas de tejido adiposo y por lo tanto se encuentra elevada en condiciones de desnutrición; su función es promover la oxidación de los ácidos grasos libres en el músculo esquelético, lo que produce una reducción de triglicéridos en esos tejidos; además inhibe directamente la captación y oxidación de los ácidos grasos libres en el hígado, disminuyendo también los triglicéridos en esta víscera. Estas acciones inducen el aumento de la sensibilidad a la insulina y jugaría un rol de colaboración en el mantenimiento de la homeostasis metabólica-energética en condiciones de mal nutrición³⁰. Así mismo, la adiponectina tiene propiedades antiinflamatorias, de inhibición de la actividad mielocítica, fagocítica y de la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNA α) en los macrófagos, por lo que se considera que pueda estar implicada en el estado de inmunosupresión típico de la desnutrición³¹.

CONCLUSIÓN

Haciendo una evaluación global, se considera que la disfunción tiroidea, la hipersecreción del eje adrenal, el déficit del eje somatotrófico y la disfunción gonadal, evidencian que la desnutrición es un síndrome con múltiples interrelaciones y alteraciones funcionales neuroendocrinas. Estos cambios neuroendocrinos constituyen un mecanismo de “protección” para preservar energía para órganos vitales. Por su parte, el tejido adiposo no es un simple e inerte depósito de grasa, sino que constituye un importante órgano endocrino

regulador del metabolismo y de otras funciones relacionadas con las respuestas inflamatorias e inmunes; las adipokinas no sólo informan al sistema nervioso central de la relación masa grasa/masa magra, sino que regulan las respuestas hipotálamo-hipofisarias encargadas de mantener la homeostasis corporal y el equilibrio metabólico. Las implicaciones clínicas asociadas a desnutrición son principalmente el retraso del crecimiento y de la pubertad, así como el hipogonadismo asociado, que condiciona problemas psicosociales e incremento del riesgo de osteoporosis. Por otra parte, el exceso de adiponectina y glucocorticoides que inciden en la respuesta inmune condicionan un incremento de la susceptibilidad infecciosa.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Malnutrición. Accesado en enero 2019. Disponible en www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition.
2. Caritas Venezuela, “Monitoreo de la situación nutricional en niños menores de 5 años”, Distrito Vargas, Miranda y Zulia, abril-agosto de 2017. Accesado en diciembre 2018. Disponible en: <http://www.icaso.org/wp/wp-content/uploads/2017/10/Cuarto-Boletin-Monit-Centinel-Nutricional-Venezuela>
3. Black R, Victora C, Walker S, Bhutta Z, Christian P, de Onis M, Ezzati M, Grantham-McGregor S, Katz J, Martorell R, Uauy R. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427-451.
4. Gómez F. Desnutrición. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2016;73:297-301.
5. Fiszlejder L. Desnutrición y amenorrea hipotalámica funcional. Neuropeptidos periféricos (Leptina, Adiponectina, Ghrelina) y su relación con la homeostasis metabólica. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2009;46:13-21
6. Fiszlejder L. Etiopatogenia de la amenorrea hipotalámica funcional. Interacción de las respuestas hormonales del sistema nervioso central y neuropeptidos periféricos. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2008;45:75-88.
7. Miller K, Grispoon S, Gleysteen S, Grieco K, Ciampa

- J, Breu J, Herzog D, Klibanski A. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4434-4438.
8. Chou S, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol* 2014;223:49-62.
9. Pittas A. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and / or an orexigenic factor. *Clin Endocrinol* 2005;62:1-17.
10. Misra M, Miller K, Bjornson J, Hackman A, Aggarwal A, Chung J, Ott M, Herzog D, Johnson M, Klibanski A. Alterations in growth hormone secretory dynamics in adolescent girls with anorexia nervosa and effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5615-5623.
11. Waters D, Quallis C, Dorin R, Veldhuis J, Baumgartner R. Increased pulsatility, processes irregularity, and nocturnal trough concentrations of growth hormone in amenorrheic compared to eumenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1013-1019.
12. Fiszlejder L. Interacciones de la respuesta del eje somatotrófico en la amenorrea hipotalámica funcional relacionada con la desnutrición. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2011;48:38-50.
13. Fiszlejder L. Ghrelina en la amenorrea hipotalámica funcional relacionada con la desnutrición. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2010;47:27-35.
14. Welt C, Chan J, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli A, Karalis A, Mantzoros C. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2004;351:987-997.
15. Douyon L, Schteingart D. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone and cortisol secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:173-189.
16. Tole V, Kadem M, Blubet-Pajot M, Frere D, Foulon C, Bossu C, Dardennes R, Mounier C, Zizzari P, Lang F, Epelbaum J, Estour B. Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:109-116.
17. Wren A, Small C, Fribbens C, Neary N, Ward H, Seal L, Ghatei M, Bloom S. The hypothalamic mechanism of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinology* 2002;76:316-324.
18. Mozid A, Tringali G, Forsling M. Ghrelin is released from rat hypothalamic explants and stimulates corticotrophin-releasing hormone and arginine-vasopressin. *Horm Metab Res* 2003;35:455-459.
19. Korbonits M, Grossman A. Ghrelin: uptake on a novel hormonal system. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl1:567-570.
20. Thong F, McLean C, Graham T. Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000;88:2037-2044.
21. Chan L, Heist K, DePaoli A, Veldhuis J, Mantzoros C. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409-1421.
22. Rosen M, Cedars M. Female reproductive system and infertility. In: Gardner D, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 9th ed. San Francisco: Mc Graw Hill Lange; 2018.
23. Michigami T. Secondary osteoporosis. Disease-related osteoporosis in children. *Clin Calcium* 2018;28:1591-1598.
24. Rajesh V, Thakker F, Bringhurst R, Jüppner H. Regulation of calcium homeostasis and genetic disorders that affect calcium metabolism. In: Jameson J, De Groot L. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Philadelphia: El Sevier Saunders;2016.
25. Quesada J. Leptina y hueso: mecanismos moleculares de la interacción leptina-osteoblasto. *REEMO* 2006;15:24-29.
26. Maes C, Kronenberg H. Bone development and remodeling. In: Jameson J, De Groot L. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Philadelphia: El Sevier Saunders; 2016.
27. Chan J, Heist K, De Paoli A, Veldhuis J, Mantzoros C. The rol of falling leptin levels in the endocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409-1421.
28. Morigny P, Houssier M, Mouisel E, Langin D. Adipocyte lipolysis and insulin resistance. *Biochimie* 2016;125:259-266.
29. Friedman J. The long road to leptin. *J Clin Invest* 2016;126:4727-4734.
30. Modan M, Stein D, Pariente C, Yaroslavsky A, Ram A, Faigin M, Loewenthal R, Yissachar E, Hemi R, Kanety H. Modularion of adiponectin and leptin during refeeding of female anorexia nervosa patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1843-1847.
31. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama

A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner A, Tomiyama Y, Matsuzawa Y. Adiponectin is new member of de family of soluble defense collagens negatively regulates the growth of myelomocytic progenitors and function of macrophages. Blood 2002;96:1723-1732.