

Endosistemik Etkileşimler-2

Ömer Tarım

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Psikiyatrik-Hormonal Etkileşimler

Nöroendokrin araştırmalar sonucunda nörohormonal işlevler ve major depresyon ve anoreksia nervosa gibi psikiyatrik hastalıkların semptom kompleksleri arasında yakın bir ilişki olduğu anlaşılmıştır. Örneğin, bazı duygulanım bozuklukları ve yeme hastalıklarının temelinde hipotalamik işlev bozukluklarının bulunduğu bilinmektedir. Depresyonda, iştah, uyku, kortizol sekresyonu ve sirkadian ritm değişiklikleri ile üreme fonksiyonları ile ilgili bozukluklar görülebilir. Anoreksia nervosada sadece yeme bozuklukları değil, aynı zamanda hipotalamik-hipofizer-adrenal ekseninde ve gonadotropin sekresyonunda bazı değişiklikler de görülür.

Psikiyatrik hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynayan monoaminerjik nörotransmitterler aynı zamanda bazı hipotalamik peptidler ve hipofiz hormonlarının sentez ve salgılanmasında kontrol ederler. Ayrıca, hipotalamik hormonlar, beyinde yaygın olarak bulunmakta, reseptörler aracılığıyla özgül etkiler oluşturmakta ve beyin nörotransmitter sisteminin işlevsel etkinliğini etkilemektedir. Birçok hipotalamik hormonun daha karmaşık davranış ve iç homeostaz işlevini koordine ettiği düşünülmektedir.

Duygulanım bozuklukları

Bu kategorideki hastalıklar başlıca major depresif hastalık ve bipolar hastalıktır. Her ikisinde de depresyon tablosu benzerlik gösterirken bipolar hastalıkta ayrıca mania atakları (tip I bipolar hastalık) ve hipomania atakları (tip II bipolar hastalık) görülür.

Duygulanım bozukluğu olan hastalarda psikiyatrik semptomlara ek olarak iştah, cinsellik, sirkadian ritm ve ön hipofiz işlevleri gibi hipotalamik kontrol altındaki işlevlerde de değişiklikler görülmektedir. Major depresif hastalıkta anoreksi veya hiperfaji, libidoda azalma ve menstruasyon düzensizlikleri, uyku bozuklukları, REM safhasının gecikmesi, vücut ısı ritminin bozulması ve diurnal duygulanım varyasyonu görülebilir. Hiperkortizolizm, major depresyonda en sık görülen somatik bozukluktur. Ayrıca, hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen ve büyüme hormonunun regülasyonu ile ilgili değişiklikler gelişebilir. Santral nöropeptid sistemlerindeki değişikliklerin anlaşılması yeni tedavi seçeneklerini de ortaya çıkaracaktır.

Major depresif hastalıkta görülen nöroendokrin değişiklikler Hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen

Özellikle, hastalığın klasik veya melankolik tipinde hiperkortizolizm birçok yöntemle gösterilmiştir. Hiperkortizolizmin mekanizması hipotalamus veya daha yüksek seviyedeki bir kusurun

aşırı CRH (corticotropin-releasing-hormone) salgılanmasına neden olmasıdır. Bu nedenle, hastaların CRH stimülasyonuna ACTH yanıtı azalmıştır. Bu bulgu, hipofizer kortikotrop hücrelerin negatif geri baskılamaya duyarlı olduğunu ve hiperkortizolizmin kaynağının hipofizin üzerindeki merkezler olduğunu göstermektedir. Ayrıca, hastaların ACTH'a adrenokortikal yanıtı da artmıştır. Bu nedenle haftalar veya aylar süren depresif ataklardan sonra bilateral adrenal hiperplazi gelişmektedir (1,2).

Melankolik depresyondaki hastaların serebrospinal sıvılarında CRH konsantrasyonunun yüksek olduğu ve tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir. Diğer yandan, deney hayvanlarına intraserebroventriküler CRH enjeksiyonu stres ve depresyonda görülen davranış değişikliklerine yol açmıştır. Uyku ve iştahta azalma, hipotalamik hipogonadizm, cinsellik ve motor aktivitede azalma bu hayvanlarda görülen bulgulardan bazılarıdır (3). Buna karşın, bazı atipik depresyonlu hastalarda ve Cushing sendromunda görülen depresyonda CRH sekresyonu patolojik olarak azalmıştır. Bu konudaki araştırmalar hastalığın genetik biçimlerinin biyolojik belirteçlerini tanımlayabileceği gibi hastaya göre tedavi seçimi de yol gösterici olacaktır (4).

Hipotalamus-hipofiz-gonad eksen

Unipolar depresyonun kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle bu hastalığın temelinde gonadal işlev bozukluğu olabileceği öne sürülmüştür. Gerçekten de depresyondaki postmenopozal kadınların LH sekresyonunda değişiklikler olduğu saptanmıştır (5,6). Ayrıca, depresyonun libido kaybı ve bazı kadınlarda sekonder amenore gibi menstruasyon bozukluklarıyla birlikte olduğu bilinmektedir. LHRH sekresyonunun arkuat nukleustan salgılanan β -endorfinin tonik inhibisyonu altında olduğu düşünülmektedir (7). Arkuat nukleusa CRH enjeksiyonu β -endorfin salgılanmasını artırarak üreme işlevlerini baskılayabilir. Ayrıca glukokortikoidler de üreme işlevlerini hipotalamus, hipofiz ve adrenal düzeyde baskılayabilir (8).

Epidemiyolojik araştırmalar, kadınlardaki depresyon sıklığının özellikle üreme çağında baskın olduğunu göstermektedir (9). Bazı araştırmacılar, menstrüel siklus nedeniyle değişen düzeyi nedeniyle estrogenin beyin üzerindeki koruyucu etkisinin aralıklı veya uzun süreli olarak kesintiye uğramasının sorumlu olabileceğini öne sürmektedirler (10). Gerçekten de estrogen tedavisinin postpartum ve perimenopozal depresyonda etkili olduğu görülmüştür (11).

Hipotalamus-hipofiz-tiroid eksen

Depresyonda tiroid işlevlerinde bazı değişiklikler görülmektedir (12). Örneğin TRH uyarısına TSH yanıtının küntleştiği ve TSH

düzeyinde normalde beklenen gece yükselişinin görülmediği bilinmektedir. Plazma T4 düzeyi normal bulunmakla birlikte yukarıda belirtilen olaylardan hangisinin önce geliştiği tartışmalıdır; önce TRH salgısı artarak tersiyer hipertiroidizme neden olabileceği gibi ilk olay TRH'ya TSH yanıtının hipofiz işlev bozukluğu ya da bilinmeyen bir humoral nedenle baskılanması da olabilir. Fizyolojik dozlarda eksojen tiroid hormonu verilmesi antidepresan tedaviye yanıtı artırabilir (13).

Glukokortikoidlerin tiroid fizyolojisi üzerinde belirgin etkileri vardır. Depresyonda ve Cushing sendromunda görülen ortak etkiler, TRH'ya TSH yanıtının azalması, TSH düzeyindeki gece yükselişinin azalması ve periferik T4-T3 dönüşümünün yavaşlamasıdır. Bu değişiklikler, depresyonda görülebilen ötiroid hasta sendromunun bulgularıdır. Ancak bu değişikliklerin klinik önemi henüz bilinmemektedir (14).

Unipolar veya bipolar depresyonda tiroid peroksidaz antikorları ve sublinik hipotiroidizm bulunabilir veya lityum tedavisi verilen hastalarda hipotiroidizm gelişebilir. Hipotiroidizmin depresyonlu hastalarda özellikle aranması ve sublinik olsa bile tedavi edilmesi gerekir (15).

Büyüme hormonu

Depresyonda büyüme hormonunun (BH) hipoglisemiye, amfetamin, L-dopa ve klonidine yanıtı azalmıştır. Ancak, BH muhtemelen GHRH ve somatostatinin salgılanmasını kontrol eden norepinefrin, serotonin, dopamin, asetilkolin ve γ -aminobütirik asid gibi birçok nörotransmitterin etkisi altındadır. Diğer taraftan IGF-1'in inhibitör etkisi önceki araştırmaların çoğunda dikkate alınmadığı için sonuçları yorumlamak kolay değildir (16).

Major depresyonda 24 saatlik BH sekresyonu artmaktadır. Bu artış uyku süresindeki azalmanın neden olacağı uykudaki salgılanmanın düşmesine karşın gündüz salgılanmasının artmasıyla gerçekleşmektedir. BH düzeyindeki artış depresyona bağlı hiperkortizolizmde olduğu gibi hipofizin üzerindeki merkezlerle ilgilidir. Depresyonda IGF-1 düzeyi artmıştır ve GHRH stimulasyonuna GH yanıtı azalmıştır. Bu durum hiperkortizolizmle açıklanabilir; çünkü glukokortikoidler IGF-1'in hedef dokudaki etkisini azaltırlar ve BH ve IGF-1 düzeyinin artması, depresyonun neden olduğu BH ve IGF-1 direncinin bir göstergesi olabilir (13).

Kemik mineral yoğunluğu

Major depresif hastalığı olan kadınların kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bildirilmektedir. Bunun mekanizması bilinmemekle birlikte depresyonlu hastalarda hem kemik yapımı ve hem de kemik rezorpsiyonu azalmıştır. Beslenme sorunları, aktivite düzeyinin azalması, hiperkortizolizm ve menstrüel bozukluklara bağlı hipoestrogenemi rol oynayabilir. Buna karşın, kalsiyum, D vitamini ve paratiroid hormon düzeyleri normal bulunmuştur. Bu bulgular hala tartışılmakla birlikte depresyonun osteoporoz ve patolojik kırığı artıran bir etken olduğu söylenebilir. Erken tedavinin bu riskleri azaltıp azaltmayacağı ve erkeklerin de benzer bir riske sahip olup olmadıkları henüz bilinmemektedir (17,18).

Santral nöropeptid sistemleri

Major depresyon hastalığında serebrospinal sıvıda yapılan araştırmalar CRH antagonistlerinin tedavide kullanılabileceğini göstermektedir. Nöropeptid substance P'nin işlevsel artışı da bu maddenin antagonistlerinin tedavide kullanılabileceğini düşündürmüştü ve ilk çalışmalar yararlı olduğunu göstermiştir. Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir (4, 19).

Yeme Bozuklukları

Anoreksia nervosa, zayıflama obsesyonu ile yemek yemenin azaldığı ve motor aktivitenin arttığı bir hastalıktır. Bulimia ise zaman zaman aşırı yemek yemeyi izleyen kusma ile kendini gösteren ve anoreksia ile birlikte veya ayrı olabilen bir sendromdur. Anoreksia nervosa psikiyatrik hastalıklar içinde % 5 - % 20 ile en yüksek mortaliteye sahip olmaktadır (20).

Anoreksia nervosada görülen nöroendokrin değişiklikler hiperkortizolizm, hipotalamik hipogonadizm, vazopresin salgılama bozuklukları ve tiroid işlevlerinde azalma şeklinde özetlenebilir. Bu değişiklikler birincil veya tartı kaybına ikincil olabilir (21).

Plazma ve idrar serbest kortizol konsantrasyonu, çoğu zaman Cushing sendromundaki düzeylerde ve depresyonda görülen düzeylerin üstündedir. Buna karşın, Cushing sendromunun aksine, diurnal varyasyon azalmakla birlikte korunmuştur. CRH uyarısına hipofiz ve adrenal yanıtı depresyondakine benzer ve hiperkortizolizmin santral kaynaklı olduğunu gösterir. Bazal plazma kortizol düzeyi yüksektir ve CRH uyarısına ACTH yanıtı küntür. Bu da, hipotalamus seviyesinde veya daha yukarıdaki bir sorunun CRH'nın aşırı salgılanmasına neden olduğunu düşündürmektedir. CRH uyarısına verilen kortizol yanıtı, ACTH yanıtından daha fazladır. Ayrıca yüksek kortizol düzeyine karşın ACTH konsantrasyonu normalden farksızdır. Bu bulgular adrenal bezlerin aşırı duyarlılık kazandığını göstermektedir (22).

Üç-dört haftalık tedaviyle tartının normalleşmesi sonucunda plazma ve idrar kortizol konsantrasyonunun normale dönmesi hiperkortizolizmi yaratan santral kusurun düzeldiğini gösterir. Ancak, CRH uyarısına künt ACTH yanıtı ve aşırı kortizol yanıtı, yani artmış adrenal duyarlılık bir süre daha devam eder ve altı ay sonra normale döner (23).

Nörohipofiziyal hormonlar

Anoreksiya nervosada arginin vazopresin (AVP) ile ilgili bazı değişiklikler bildirilmiştir. Özellikle, hastalığın tartı kaybı safhasında ozmotik uyarıya AVP yanıtı azalmıştır. Hastalar ya düşük bazal AVP düzeyine sahiptir ve artan plazma sodyum konsantrasyonuna normalden yavaş yanıt verir; ya da plazma AVP ve sodyum düzeyi arasındaki çizgisel ilişki tamamen bozulmuştur. Benzer bir durum daha önce ön hipotalamusta yerleşim gösteren ve ozmostat mekanizmasını bozan, fakat nörosekretuar hücreleri etkilemeyen tümörlerde tanımlanmıştır. Anoreksiya nervosadaki söz konusu değişiklikler tedaviden sonra çok yavaş düzelir ve normale dönmesi aylar sürebilir (24).

Ozmotik uyarıya yanıtsızlık gelişen hastaların çoğunda beyin omurilik sıvısına (BOS) AVP salgılanması da bozulur. En sık görülen değişiklik normalde birin altında bir rakam olması gereken plazma/BOS AVP oranının tersine dönmesidir. Bu bulgular santral AVP salgısının arttığını ve fakat ozmoreseptör duyarlılığındaki azalma nedeniyle periferik AVP salgısının azaldığını göstermektedir. Hayvan deneylerinde AVP verildiğinde öğrenilmiş alışkanlıkların kaybolma süresinin uzaması, anoreksiya nervosada artan santral AVP'nin patofizyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (24).

Oksitosin düzeyi anoreksiya nervosada azalır ve tedaviyle normale döner. Oksitosindeki azalma ve AVP'deki artma, anoreksiyalı hastanın yemek yemenin sonuçları (kilo alma) ile ilgili korkularının artmasına ve bu sorunu giderebilecek yeni öğretilerin engellenmesine neden olabilir. Bulimiada ozmotik uyarıya

AVP yanıtı azalmakla birlikte plazma AVP ve sodyum düzeyi arasındaki çizgisel ilişki genellikle korunur. Bulimialı hastalarda hipoglisemiye AVP yanıtı azalmıştır. BOS AVP düzeyleri de normalden daha yüksektir (25).

Hipotalamik-hipofizer-gonadal eksen

Anoreksiya nervosada menstruasyon bozuklukları o kadar sık görülür ki, sekonder amenore tanı kriterlerine girmiştir. Aşırı kilo kaybı kaçınılmaz olarak amenoreye neden olurken hastaların yaklaşık % 50 sinde menstruasyon kaybı veya düzensizliği kilo kaybından önce gelebilir (26).

Birçok çalışma anoreksiya nervosada gonadotropin düzeylerinin düştüğünü ve estrogen konsantrasyonunun düşük ve sabit olduğunu göstermiştir. Gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) uyarı testine FSH ve LH yanıtının normal bulunması endojen GnRH eksikliğini düşündürmektedir (27).

Hipotalamik hipogonadizm olarak özetlenebilecek olan bu durum depresyonda olduğu gibi kısmen hiperkortizolizme ikincildir. CRH salgısının artması GnRH salgısını baskılayabilir ve glukokortikoid konsantrasyonunun yükselmesi gonadal işlevleri hipotalamus, hipofiz ve gonad seviyesinde baskılayabilir. Aşırı eksersizden neden olduğu hiperkortizolizm de bazan erken bulgu olarak görülen menstruasyon bozukluklarını açıklayabilir (8, 28).

Metabolik Hızın Düzenlenmesinde Rol Oynayan Sistemler

Anoreksiya nervosada bazal tiroid hormon düzeyleri ötiroid hasta sendromunda görülen tabloya benzer: normal veya düşük-normal T4, normal serbest T4 ve düşük serum T3 konsantrasyonunu. 'Reverse' T3 konsantrasyonunun yükselebileceği bildirilmiştir. Bu bulgular periferik T4-T3 dönüşümünün azalması nedeniyle göreceli olarak artan T4'ün deiyodinasyon için daha fazla iç halka sağlamanın sonucudur. TRH'ya TSH yanıtı nicel olarak normal bulunmakla birlikte gecikmiştir (27).

Anoreksiya nervosada plazma ve idrar norepinefrin düzeyi de azalmıştır. T3 ve katekolamin konsantrasyonlarının azalması bazal metabolik hızın düşmesine ve bradikardiye neden olabilir. Tiroid hormonları ve katekolaminler termogenezis ve enerji metabolizmasında rol oynarlar. Tedaviden sonra katekolamin düzeyleri normale dönerken T3 konsantrasyonundaki düşüklük uzun süre devam edebilir (29).

Bulimialı hastalarda, özellikle bulimia ataklarının durmasından bir süre sonra, tiroid hormonları ve katekolamin konsantrasyonları ile bazal metabolizma hızında azalma görülür (30).

Anoreksiyalı hastalarda düşük IGF-1 ve yüksek BH düzeyi ile kendini gösteren periferik BH direnci tanımlanmıştır. Bu durum metabolik yakıtların (aminoasitler ve glukoz) düşük olması nedeniyle BH'a reseptör düzeyinde ve reseptör sonrasındaki periferik duyarlılığın azalmasına bağlıdır. Düşük IGF-1, kemik matriks yapımını etkileyeceği için, hastaların %50sinden fazlasında görülen osteoporozun patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (31). Osteoporoza katkıda bulunan diğer etkenler ise hipogonadizm, hiperkortizolizm, beslenme yetersizliği, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı ve aşırı eksersizdir. Hipoestrogenemi önemli bir etken olmakla birlikte, kalsiyum ile birlikte estrogen tedavisinin anoreksiya nervosada görülen osteoporozu azaltmadığı bildirilmektedir. Kalsiyum alımı ve D vitamini konsantrasyonu da bu hasta grubunda osteopeninin derecesi ile ilgili bulunmamıştır. Anoreksiya nervosada kemik yoğunluğu, serum IGF-1 konsantrasyonu, vücut kitle indeksi ve yağ kitlesi ile orantılıdır (32).

Anoreksiya nervosada adrenal androjen dehidroepiandroste-

ron (DHEA) konsantrasyonu azalmaktadır. Bu hastalarda 17-20 liyaz etkinliğinin azalması hiperkortizolizme katkıda bulunurken DHEA yapımını azaltabilir. Bir çalışmada DHEA tedavisinin kemik metabolitlerini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (33).

Serum leptin düzeyi anoreksiya nervosada BMI ile paralel olarak düşmektedir. Ancak bu ilişki çok düşük BMI değerlerinde bozulmakta ve leptin için bir eşik değer olduğunu göstermektedir. Birkaç günlük tedavi ile leptin düzeyi değişmezken daha uzun süreli tedavi ve tartı alımı ile normale dönmektedir. Kilo almakta olan hastalarda benzer BMI'e sahip bireylerden daha yüksek leptin düzeyi saptanması, leptinin sadece yağ kitlesi ile ilişkili olmadığını; insülin, sitokinler ve muhtemelen BH ve kortikosteroidler tarafından da uyarıldığını göstermektedir. Tedavi ile menstruasyonun yeniden başladığı hastalarda leptin konsantrasyonu belli bir düzeyin üzerinde bulunmuştur (34).

Santral nöropeptid sistemleri

Yemek yemenin kontrol edildiği mekanizmalar büyük ölçüde hipotalamusun arkuat çekirdeği, ventromedial çekirdek, lateral hipotalamik alan ve paraventriküler çekirdekte bulunur. Kontrolü sağlayan nöropeptid sistemler içinde proopiomelanokortin (POMC), nöropeptid Y (NPY), galanin, CRH, kolesistokinin ve yeni tanımlanan oreksin ve hipokretin gibi peptidler bulunur. Bu nöropeptidlerin birçoğu hem beyinde ve hem de barsaklarda bulunur. Anoreksiyalı hastalarda bazı nöropeptidlerde değişiklikler saptanmıştır (35).

Anoreksiya nervosada hastalarda azalan BOS β -endorfin konsantrasyonu tedaviden sonra normale dönmektedir. Buna karşın başlangıçta yüksek bulunan BOS NPY düzeyi tedaviden sonra düşmektedir. Muhtemelen, hastalardaki yüksek NPY konsantrasyonu yemek yemeyi uyarmak için gelişen bir adaptasyon mekanizmasıdır. Ancak reseptörlerdeki aşağı ayarlama (downregulation) nedeniyle etkisiz kalmaktadır (35).

Bu peptidlerin daha ayrıntılı araştırılması, anoreksiya nervosanın patogenezinine ışık tutabileceği gibi yeni tedavi olanakları da yaratacaktır.

Kaynaklar

1. Stokes PE, Sikes CR. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in major depression. *Neurol Clin* 1988; 6(1): 1-19.
2. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Engl J Med*. 1986;314(21):1329-35.
3. Heinrichs SC, Menzaghi F, Pich EM, et al. The role of CRF in behavioral aspects of stress. *Ann N Y Acad Sci* 1995;771:92-104.
4. Deak T, Nguyen KT, Ehrlich AL, et al. The impact of the nonpeptide corticotropin-releasing hormone antagonist antalarmin on behavioral and endocrine responses to stress. *Endocrinology* 1999;140(1):79-86.
5. Weissman MM, Klerman GL. Sex differences and the epidemiology of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1977;3:98-111.
6. Altman N, Sachar EJ, Gruen PH, et al. Reduced plasma LH concentration in postmenopausal depressed women. *Psychosom Med* 1975;37:274-76.
7. Rivest S, Rivier C. The role of corticotropin releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive function. *Endocr Rev* 1995;16:177-79.
8. Sirinathsinghji DJ, Rees LH, Rivier J, Vale W. Corticotropin releasing factor is a potent inhibitor of sexual reproductivity in the female rat. *Nature* 1983; 305:232-35.
9. Bebbington PE, Dunn G, Jenkins R, et al. The influence of age and sex on the prevalence of depressive conditions: report from the National Survey of Psychiatric Morbidity. *Psychol Med* 1998;28:9-19.

10. Archer JS. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause*. 1999;6:71-8.
11. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998;44:839-50.
12. Esposito S, Prange AJ, Golden RN. The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(2):205-17.
13. Joffe RT. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998;5(26):26-31
14. Joffe RT, Levitt AJ. The thyroid and depression. In: Joffe RT, Levitt AJ (eds). *The thyroid axis and psychiatric illness*. Washington: American Psychiatric Press; 1993:p 195-217.
15. Woeber KA. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1997;157(10): 1065-68.
16. Mendlewicz J, Linkowski P, Kerkhofs M, et al. Diurnal hypersecretion of growth hormone in depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:505-12.
17. Michelson D, Stratakis C, Hill L, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996;335(16):1176-81.
18. Reginster JY, Deroisy R, Paul I, et al. Depressive vulnerability is not an independent risk factor for osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas* 1999;33:133-37.
19. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998;281(5383): 1640-46.
20. Neumarker KJ. Mortality and sudden death in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 1997;21(3):205-12.
21. Licinio J, Wong ML, Gold PW. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996;62(1):75-83.
22. Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa. Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Engl J Med* 1986;314(21):1335-42.
23. Kling MA, Demitrack MA, Whitfield HJ Jr, et al. Effects of the glucocorticoid antagonist RU 486 on pituitary-adrenal function in patients with anorexia nervosa and healthy volunteers: enhancement of plasma ACTH and cortisol secretion in underweight patients. *Neuroendocrinology* 1993;57(6):1082-91.
24. Gold PW, Kaye W, Robertson GL, Ebert M. Abnormalities in plasma and cerebrospinal-fluid arginine vasopressin in patients with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1983;308(19):1117-23.
25. Chiodera P, Volpi R, Marchesi C, et al. Reduction in the arginine vasopressin responses to metoclopramide and insulin-induced hypoglycemia in normal weight bulimic women. *Neuroendocrinology* 1993;57(5):907-11.
26. Morimoto Y, Oishi T, Hanasaki N, et al. Interrelations among amenorrhea, serum gonadotropins and body weight in anorexia nervosa. *Endocrinol Jpn* 1980;27(2):191-200.
27. Vigersky RA, Loriaux DL, Andersen AE, Lipsett MB. Anorexia nervosa: behavioural and hypothalamic aspects. *Clin Endocrinol Metab* 1976;5(2):517-35.
28. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998;129(3):229-40.
29. Obarzanek E, Lesem MD, Jimerson DC. Resting metabolic rate of anorexia nervosa patients during weight gain. *Am J Clin Nutr* 1994;60(5):666-75.
30. Altemus M, Hetherington MM, Flood M, Licinio J, Nelson ML, Bernat AS, Gold PW. Decrease in resting metabolic rate during abstinence from bulimic behavior. *Am J Psychiatry* 1991;148(8):1071-72.
31. Gianotti L, Broglio F, Aimaretti G, et al. Low IGF-I levels are often uncoupled with elevated GH levels in catabolic conditions. *J Endocrinol Invest* 1998;21(2):115-21.
32. Grinspoon S, Baum H, Lee K, Anderson E, Herzog D, Klibanski A. Effects of short-term recombinant human insulin-like growth factor I administration on bone turnover in osteopenic women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):3864-70.
33. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, Goodman E, Crawford MH, Leboff MS. Changes in bone turnover markers and menstrual function after short-term oral DHEA in young women with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 1999;14(1):136-45.
34. Eckert ED, Pomeroy C, Raymond N, Kohler PF, Thuras P, Bowers CY. Leptin in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(3):791-5.
35. Kaye WH. Neuropeptide abnormalities in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 1996;62(1):65-74.