

Zaburzenia miesiączkowania w jadłowstręcie psychicznym

Menstrual dysfunction in anorexia nervosa

Gabriela Jagielska¹, Tomasz Wolańczyk¹, Beata Osuch²

¹Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego Warszawskiego UM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. T. Wolańczyk

²Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej
Warszawskiego UM

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Stelmachów

Summary

One of the symptoms of anorexia nervosa (a.n.) is cessation of pubescence or secondary amenorrhea. Their origin in anorexia nervosa is multifactorial, partly resulting from starvation-induced hypogonadism. Amenorrhea in a.n. may persist despite weight recovery and is often related to osteoporosis. The authors' present causes of amenorrhea and its persisting in a.n., pointing to the factors influencing prognosis according to resumption of menses. They also review reports of hormonal replacement therapy in this group of patients.

Słowa klucze: jadłowstręt psychiczny, brak miesiączki, powrót miesiączki

Key words: anorexia nervosa, amenorrhea, resumption of menses

Wstęp

Jadłowstręt psychiczny (j.p.) jest często występującym (1–3% populacji młodych kobiet [1]) zaburzeniem psychicznym, w którym dochodzi do powikłań w obrębie wielu narządów. Wg ICD-10 [2] jednym z kryteriów j.p. są: „obejmujące wiele układów zaburzenia endokrynne. U kobiet zaburzenia osi przysadkowo-gonadalnej przejawiają się zanikiem miesiączkowania [...] (wyraźnym wyjątkiem jest utrzymywanie się krwawień z pochwy u kobiet stosujących substytucyjne leczenie hormonalne, najczęściej w postaci przyjmowania leków antykoncepcyjnych)” s.106. DSM-IV-TR [3] uznaje za kryterium diagnostyczne wtórny brak miesiączek u kobiet, które wcześniej miesiączkowały, i precyzują, że za wtórny brak miesiączki przyjmuje się nieobecność przynajmniej trzech kolejnych cykli miesięcznych, a kobiety, u których krwawienia miesięczne występują tylko w wyniku podawania hormonów, uważa się za niemiesiączkujące.

W przypadku dziewcząt przed menarche dochodzi do zahamowania pokwitania i występuje u nich pierwotny brak miesiączki (4–10% chorych na j.p. – za: Meyerem i wsp. [4]).

Przyjmuje się, że zahamowanie pokwitania lub wtórny brak miesiączki związane są z występującym w tej chorobie wyniszczeniem. Należy jednak zaznaczyć, że u części chorych (od 1/3 do 1/2) zatrzymanie miesiączki następuje przed znaczącym spadkiem masy ciała [5, 6] i zwykle pojawia się wcześniej w przebiegu j.p. Ponieważ choroba często ma przebieg przewlekły (tylko co piąty chory zdrowieje po roku, po dwóch latach tylko 1/3 chorych, a po ≥ 10 latach 49–75% – za: Nicholls D., Grindrod C. [7]) i związana jest z licznymi powikłaniami, m.in. z wysokim ryzykiem wystąpienia osteoporozy (z powodu m.in. zaburzeń osi podwzgórze–przysadka–jajniki), ważne jest zrozumienie mechanizmów prowadzących do pojawienia i utrzymywania się braku miesiączki u dziewcząt i kobiet chorych na j.p., w celu bardziej skutecznego leczenia.

Przyczyny braku miesiączki u chorych na jadłowstręt psychiczny

Zatrzymanie miesiączki u kobiet chorych na j.p. uwarunkowane jest wieloczynnikowo i ma związek z zaburzeniem wydzielania wielu hormonów. Wśród czynników powodujących zatrzymanie miesiączki wymienia się: hipogonadyzm hipogonadotropowy, zaburzenia wydzielania leptyny i IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu) oraz zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. U kobiet chorych na j.p. stwierdza się obniżone stężenia FSH (hormon follikulotropowy), LH (hormon luteotropowy), estradiolu i progesteronu, a wzorzec pulsacyjnego wydzielania LH wraca u nich do stanu sprzed pokwitania [8].

Obecny stan wiedzy wskazuje, że kluczowe znaczenie w mechanizmie zaburzeń miesiączkowania w j.p. ma zmniejszone wydzielanie leptyny, hormonu wydzielanego przez tkankę tłuszczową, który u zdrowych ludzi reguluje zachowania dotyczące odżywiania się, hamując łaknienie. W stanie niedożywienia obniżone stężenie leptyny może być sygnałem dla ośrodkowego układu nerwowego o niskiej zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie i może prowadzić m.in. do zahamowania osi gonadalnej, chroniąc w ten sposób kobietę przed dodatkową utratą energii w czasie krwawień miesięcznych i ciąży. Leptyna wywiera wpływ na oś gonadalną poprzez neuropeptyd Y (NPY), hamując jego wydzielanie. W stanach niedożywienia, w których dochodzi do obniżenia się stężenia leptyny, wzrasta stężenie NPY, wywierającego z kolei hamujący wpływ na wydzielanie gonadoliberyny (GnRH) i gonadotropin [9, 10, 11]. Możliwe jest również bezpośrednie oddziaływanie leptyny na syntezę lub wydzielanie GnRH lub gonadotropin (za: Di Carlo [10]), a nawet poprzez bezpośrednie oddziaływanie na jajniki [9, 12]. Stężenia leptyny korelują ze stężeniami IGF-1, hormonu, którego wydzielanie szybko maleje podczas stosowania restrykcji kalorycznych. IGF-1 może być czynnikiem mającym niezależny wpływ regulujący na wydzielanie leptyny [10, 13].

Przypuszcza się, że zatrzymanie miesiączki występujące u chorych na j.p. może mieć związek z przeżywanym przez nie stresem, który prowadzi do zwiększonego wydzielania CRH (kortykoliberyny), hormonu, który może zaburzać wydzielanie gonadotropin [14]. U chorych na j.p. stwierdza się również podwyższone stężenia całkowitego i wolnego kortyzolu, który zmniejsza częstotliwość pulsów LH oraz wydzielanie GnRH [15].

Dodatkowym czynnikiem, który wywiera wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną, jest nadmierna aktywność fizyczna. Dane dotyczące związku zaburzeń miesiączkowania z intensywnym wysiłkiem fizycznym (lekkoatletki, gimnastyczki, tancerki baletowe) wskazują na korelację zaburzeń miesiączkowania z intensywnością treningu. Częściej zatrzymanie miesiączki następuje u kobiet uprawiających sporty wymagające szczupłej sylwetki i związane jest z występującą u nich niższą zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie oraz niższym BMI (body mass index – indeks masy ciała). Wyniki badań wskazują na występowanie u tych kobiet ujemnego bilansu energetycznego w wyniku stosowania diety niskokalorycznej i/lub nadmiernym wydatkiem energetycznym. Co interesujące – zmiany hormonalne obserwowane u sportsmenek z zaburzeniami miesiączkowania pokrywają się z zaburzeniami charakterystycznymi dla j.p. Również w tzw. psychogennym (związanym ze stresem) zatrzymaniu miesiączki stwierdzono niższą zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie i niedoborowe odżywianie się – polegające na niższej niż w grupie kontrolnej podaży kalorycznej, rzadszym spożywaniu tłuszczów, częstszym błonnika – oraz większą aktywność fizyczną [9, 16].

Utrzymywanie się braku miesiączek w trakcie leczenia jadłowstrętu psychicznego

Przywrócenie prawidłowej masy ciała następuje u ok. 50% dziewcząt i kobiet leczonych z powodu j.p., jednak nie zawsze związane jest ono z powrotem miesiączek. Również nie wszystkie pacjentki, u których powraca miesiączka, mają prawidłową masę ciała. Dokładne mechanizmy związane z przywróceniem prawidłowego miesiączkowania w j.p. pozostają nie do końca poznane [15].

Badania chorych na j.p. wskazują, że po osiągnięciu 90% należnej masy ciała, uznawanej ogólnie za prawidłową wagę, u 6–44% badanych nadal utrzymuje się brak miesiączki (za: Swenne [17]), a u równie wysokiego odsetka chorych przez wiele lat. W jednym z badań wykazano, że w okresie obserwacji trwającej średnio 9,8 roku, brak miesiączki utrzymywał się u 44% badanych [14].

Badania dotyczące pacjentek z utrzymującym się, mimo przywrócenia prawidłowej wagi, brakiem miesiączki, wskazują na nieprawidłowości w obrębie osi podwzgórze–przysadka–jajniki (w szczególności wydzielania LH). Utrzymywanie się zaburzeń miesiączkowania może być również związane z zaburzeniami wydzielania leptyny i IGF-1 oraz dotyczącymi osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej [4, 18, 19].

Ważnym celem w leczeniu chorych na j.p. jest przywrócenie samoistnych miesiączek, co jest często trudne do osiągnięcia w związku z problemami w uzyskaniu poprawy stanu odżywienia. Pacjentki zazwyczaj wyznaczają sobie limit akceptowanej masy ciała dużo niższy od należnej. Istotnym zadaniem dla lekarza jest zatem określenie tzw. „docelowej masy ciała”, przy której można spodziewać się powrotu miesiączki (za: Swenne [17]).

Dotychczasowe badania wskazują, że masa ciała, przy której następuje powrót miesiączek, jest zróżnicowana osobniczo. Procent osiągniętej przez chore należnej

masy ciała w okresie powrotu miesiączki wynosił w różnych badaniach od $91,6 \pm 9,1\%$ do $102 \pm 19\%$ [14, 20, 21, 22, 23, 24], a procentowa zawartość tkanki tłuszczowej w organizmie (%FAT) $20,5 \pm 3,8\%$ [21]. W badaniu Misry i wsp. [15] dziewczęta, u których powróciła miesiączka, miały w trakcie leczenia większy wzrost BMI, %FAT i leptyny niż te z utrzymującym się brakiem miesiączki. Największe znaczenie dla powrotu miesiączek miała %FAT. Wszystkie pacjentki z %FAT powyżej 24,4% miesiączkowały oraz u żadnej z %FAT poniżej 18,1% miesiączka nie powróciła.

Badanie porównawcze grup chorych na j.p. i atypowy j.p. (grupa chorych miesiączkujących mimo ubytku masy ciała) wykazało, że grupa z zachowaną miesiączką miała znacząco wyższą %FAT oraz całkowitą zawartość tkanki tłuszczowej i tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia, wyższe stężenia leptyny oraz IGF-1 [25].

W jednym z badań [17] wykazano, że powrót miesiączki był bardzo ściśle związany z osiągnięciem masy ciała, przy której uprzednio doszło do jej zatrzymania; w innym – że następował po uzyskaniu masy ciała średnio o 2,05 kg wyższej od tej, przy której nastąpiła przerwa w miesiączkowaniu [21].

W badaniu Copelanda i wsp. [14] wykazano ponadto, że utrzymujący się brak miesiączki był związany z dłuższym okresem trwania zaburzeń odżywiania się, a nie był zależny od wieku wystąpienia objawów. W badaniu prospektywnym [21] grupa pacjentek, u których po roku obserwacji nie powróciła miesiączka, różniła się od tych, u których powróciła, masą ciała oraz %FAT na początku okresu obserwacji. Grupa, która po roku nadal nie miesiączkowała, na początku obserwacji miała znamienne niższe stężenie LH oraz FSH, nie różniła się natomiast stężeniem estradiolu. Badacze podkreślają, że u chorych, u których na początku leczenia stwierdza się nieoznaczalne stężenie LH, występuje 10-krotnie większe ryzyko utrzymywania się braku miesiączki po roku leczenia.

Poza bezdyskusyjną zależnością między doprowadzeniem do prawidłowej, indywidualnej dla każdej pacjentki, masy ciała a pojawieniem się na nowo miesiączek, uważa się, że stan odżywienia jest również związany z poprawą funkcjonowania psychologicznego. Pacjentki, u których po przywróceniu prawidłowej masy ciała, utrzymuje się brak miesiączki, mają bardziej zaburzony obraz własnego ciała, jeszcze bardziej interesują się kalorycznością posiłków i ograniczają spożycie tłuszczu [20, 26], obawiają się otyłości, utraty kontroli nad jedzeniem, ich ideał sylwetki to sylwetka szczupła, odżywiają się selektywnie, prezentują zachowania obsesyjno-kompulsyjne, mają tendencję do kontrolowania otoczenia [20], cechuje je perfekcjonizm, dążenie do utrzymania szczupłości oraz brak satysfakcji ze swojego ciała [19].

Ultrasonograficzna ocena narządów miednicy małej u chorych na j.p.

Spadek masy ciała w przebiegu j.p. prowadzi do regresji w obrazie narządów płciowych, a ultrasonograficzny obraz macicy i jajników odpowiada obrazowi właściwemu dla dziewcząt w okresie przed pokwitaniem [23]. U chorych na j.p. obserwuje się charakterystyczne zmiany w obrazie USG narządów miednicy małej w trakcie leczenia i po uzyskaniu poprawy stanu odżywienia. W okresie niedożywienia i hipostrogenemii jajniki są małe i amorficzne. Wraz ze wzrostem masy ciała pojawiają się liczne, małe

pęcherzyki. W końcowej fazie zdrowienia, zwykle związanym z osiągnięciem wagi sprzed choroby, jajniki mają budowę dojrzałą, z obecnością pęcherzyka dominującego [27]. Obecność amorficznych jajników stwierdzano u osób, u których stężenia LH, FSH i estrogenu były bardzo niskie, często na poziomie lub poniżej czułości metody oznaczania. W okresie, w którym widoczne były jajniki z wieloma pęcherzykami, obserwowano wzrost stężenia FSH przy jednoczesnym nieznacznym wzroście stężenia LH oraz niskim stężeniu estradiolu. U pacjentek z obecnością pęcherzyka dominującego następował dalszy wzrost wydzielania LH przy stałych wartościach lub nieznacznym wzroście wydzielania FSH i znaczącym zwiększeniu się stężenia estradiolu [27, 28].

W badaniu Treasure i wsp. [29], przy BMI wynoszącym 17 kg/m^2 , w USG widoczne były „policystyczne lub megalocystyczne jajniki”, natomiast przy BMI poniżej 15 kg/m^2 trudno było uzyskać wyraźny obraz jajników z powodu ich małych rozmiarów i słabego zróżnicowania od otaczających tkanek. Zmianę wyglądu jajników z wielopęcherzykowych w jajniki z pęcherzykiem dominującym obserwowano przy BMI $17\text{--}21 \text{ kg/m}^2$ (częściej przy $\text{BMI} \geq 20 \text{ kg/m}^2$). Podobne wyniki uzyskali Sobanski i wsp. [30].

Wyniki badań dotyczących ultrasonograficznej oceny narządów miednicy małej wskazują, że dotychczas ustalane warunki dotyczące docelowej wagi dla chorych na j.p. nie są, przynajmniej dla części chorych, wystarczające, aby powróciła miesiączka. Nawet po osiągnięciu wskaźnika wagi 100% ($\text{BMI} = 20 \text{ kg/m}^2$) tylko 88% badanych miało dojrzały obraz narządów rodnych [31].

W literaturze podkreśla się znaczenie ultrasonograficznej oceny narządów rodnych, w celu określenia masy ciała koniecznej do powrotu miesiączek, oraz to, że wykonywanie takich badań w grupie dorosłych kobiet pragnących przywrócenia prawidłowych funkcji rozrodczych może zmotywować je do prawidłowego odżywiania się [8].

Leczenie zaburzeń miesiączkowania w jądłowstręciu psychicznym

Badanie przeprowadzone przez Robinson i wsp. [32] wykazało, że ponad 78% ginekologów opiekujących się chorymi na j.p. stosuje hormonalną terapię zastępczą (HRT) w grupie dziewcząt w okresie późnej adolescencji. Praktyka ta wynika z ekstrapolowania danych – dotyczących leczenia kobiet z osteoporozą pomenopauzalną lub hipogonadyzmem wynikającym z innych przyczyn (usunięcie jajników, brak miesiączki w związku z zaburzeniami czynności podwzgórza) – które wskazują na możliwość zmniejszenia ryzyka osteoporozy i złamań osteoporotycznych [33, 34]. W grupie chorych na j.p. HRT nie ma jednak udowodnionej skuteczności, a nawet przypuszcza się, że zarówno u chorujących na j.p. jak i u zdrowych młodych kobiet (19–22 r.ż.) egzogenne estrogeny hamują wydzielanie IGF-1 i testosteronu, co może przyczyniać się do zahamowania wzrostu gęstości mineralnej kości (BMD – bone mineral density) [33, 35–43]. Wszystkie dotychczasowe badania wskazują, że największy wpływ na wzrost BMD u chorych na j.p. ma przywrócenie prawidłowej masy ciała i powrót samoistnych miesiączek. Autorzy wiążą brak korzystnego wpływu HRT na BMD u chorych na j.p. z wieloczynnikowym uwarunkowaniem osteoporozy w j.p. Ponadto ochronny wpływ hormonów płciowych na metabolizm kości wydaje się zależny od stanu odżywienia [44].

W świetle przedstawionych powyżej danych podjęcie terapii hormonalnej w j.p., u nadal wyniszczonych kobiet, w celu leczenia osteoporozy, wydaje się dyskusyjne. Ponadto „sztuczne” wywoływanie krwawień miesięcznych za pomocą terapii hormonalnej daje chorym złudne poczucie zdrowia i może opóźnić podjęcie psychoterapii oraz przyczyniać się do odmowy zwiększania masy ciała. Może również dawać złudzenie, że pacjentka jest chroniona przed osteoporozą i zmniejszać wysiłki, zarówno jej jak i lekarzy, w celu przywrócenia prawidłowego sposobu odżywiania się i osiągnięcia odpowiedniej masy ciała, przy której można oczekiwać samoistnego powrotu miesiączki [45]. Bardziej efektywną strategią jest motywowanie chorych do podjęcia psychoterapii oraz zwiększenia masy ciała i normalizacji sposobu odżywiania się.

Odrębną kwestią jest leczenie hormonalne u kobiet, u których miesiączka nie wraca, pomimo przywrócenia prawidłowej masy ciała. Dotychczasowe badania wskazują na konieczność podejmowania indywidualnych decyzji dotyczących leczenia hormonalnego, które w świetle powyższych badań nie powinno być stosowane rutynowo.

Na początku leczenia j.p. wskazane jest określenie przypuszczalnej docelowej masy ciała. Ponieważ część pacjentek przed chorobą mogła mieć nadwagę lub występowała u nich otyłość, ważne jest, żeby w wywiadzie ustalić masę ciała, przy której przestały one miesiączkować. Pomocne w określeniu, czy można w najbliższym czasie spodziewać się u pacjentki powrotu miesiączki, są badania ultrasonograficzne narządów miednicy małej oraz badania hormonalne (LH, FSH, estradiol). W razie utrzymującego się braku miesiączki, po osiągnięciu prawidłowej masy ciała, wskazane jest skierowanie pacjentki do endokrynologa lub ginekologa.

Wg Baranowskiej [46] leczeniem z wyboru w takich przypadkach byłoby pulsacyjne podawanie LH-RH. Jednakże ze względu na brak dostępności takiego sposobu leczenia wskazane może być również krótkotrwałe, kilkumiesięczne stosowanie estrogenów i progesteronu. Wg Schlampa i wsp. [47] leczenie hormonami płciowymi u dziewcząt z j.p. powinno się odbywać w sposób zbliżony do fizjologicznego dojrzewania. Przez mniej więcej 2–3 miesiące podaje się niskie dawki estrogenów, następnie, też przez 2–3 miesiące preparat estrogenowy w sposób cykliczny (3 tygodnie leczenia i 1 tydzień przerwy), i w końcowej fazie leczenia – cyklicznie – preparat estrogenowy i progesteron. W przyszłości nową możliwością, dotyczącą leczenia podwzgórzowego braku miesiączki u chorych na j.p., u których, mimo przywrócenia prawidłowej masy ciała, miesiączka nie powraca, może stać się leczenie leptyną [9].

Należy podkreślić, że kobiety, które chorowały na j.p., nie muszą się bać zwiększonego ryzyka bezpłodności, jeśli przywrócona zostanie u nich prawidłowa masa ciała i nastąpi powrót cykli owulacyjnych [24].

Нарушение менструирования при психической анорексии

Содержание

Одним из симптомов психической анорексии (па) является задержка полового созревания (у девочек отсутствие менструации), или вторичное отсутствие мензиса. Эти явления обусловлены многими факторами и часто, несмотря на прибавление веса тела нарушения менструирования остаются важной проблемой. Кроме того, нарушение менструирования связаны с гормональными нарушениями остеопороза. Авторы обсуждают причины отсутствия менструаций при

психической анорексии и их стабильности, а также указывают на факторы, которые связаны с прогнозом восстановления этой функции. Представлен анализ литературных данных по этому вопросу и данные о применении гормонального лечения в этой группе больных,

Ausbleiben der Menstruation in Anorexia nervosa

Zusammenfassung

Eins von den Symptomen der Anorexia nervosa ist die Hemmung der Pubertät (bei Mädchen Mangel an Menarche) oder sekundäre Ausbleiben der Regelblutung. Sie sind mit mehreren Faktoren bedingt und oft kommt trotz der Wiederherstellung des richtigen Körpergewichts zum Anhalten der Amenorrhö und zur Osteoporose, die mit den anhaltenden hormonellen Störungen verbunden ist. Die Autoren besprechen die Ursachen des Ausbleibens der Menstruation in der Anorexia nervosa und weisen auf die Faktoren hin, die mit der Normalisierung des Zyklus verbunden sind. Sie analysieren auch die Literatur über die Anwendung der hormonellen Behandlung in dieser Gruppe der Kranken.

Les troubles de menstruation durant l'anorexie nerveuse

Résumé

L'arrêt de la puberté ou l'aménorrhée secondaire ce sont des symptômes de l'anorexie nerveuse chez les filles. Leurs origines sont multifactorielles car souvent elles persistent malgré le retour du poids du corps correct. L'aménorrhée persistante cause encore l'ostéoporose. Ici les auteurs présentent les causes de l'aménorrhée et de sa persistance et ils décrivent les facteurs influant sur son pronostic. Ils donnent aussi la revue de littérature traitant de la thérapie par hormones de substitution.

Piśmiennictwo

1. Pawluk DE, Corey KM. *Secular trends in the incidence of anorexia nervosa: Integrative review of population-based studies*. Int. J. Eat. Disord. 1998; 23: 347.
2. WHO: *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne*. Kraków–Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1998.
3. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition. Text revision*. Washington DC: APA; 2000.
4. Meyer AE, von Holzappel B, Deffner G, Engel K, Klick M. *Psychoendocrinology of remenorrhoea in the late outcome of anorexia nervosa*. Psychother. Psychosom. 1986; 45: 174–185.
5. Brambilla F, Menteleone P, Bortolotti F, Grave RD, Todisco P, Favaro A, Santonastaso P, Ramacciotti C, Paoli R, Maj M. *Persistent amenorrhoea in weight-recovered anorexics: Psychological and biological aspects*. Psychiatry Res. 2003; 118: 249–257.
6. Halmi KA. *Anorexia nervosa: demographic and clinical features in 94 cases*. Psychosom. Med. 1974; 36 (1): 18–26.
7. Nicholls D, Grindrod C. *Behavioural eating disorders*. Paediatr. Child Health 2008; 19 (2): 60–66.
8. Mitan LAP. *Menstrual dysfunction in anorexia nervosa*. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2004; 17: 81–85.
9. Chan JJ, Mantzaros ChS. *Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa*. Lancet 2005; 366: 74–85.

10. Di Carlo C, Tommaselli GA, Filippo E, Pisano G, Nasti A, Bifulco G, Contaldo F, Nappi C. *Menstrual status and serum leptin levels in anorectic and in menstruating women with low body mass indexes*. *Fertil. Steril.* 2002; 78 (2): 376–382.
11. Stephens TW, Basiński M, Bristof PK, Bue-Valleskey JM, Burnett SG, Draft L i in. *The role of neuropeptide Y in the anti-obesity action of the obese gene product*. *Nature* 1995; 377: 530–532.
12. Karlson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lindt P, Billi H i in. *Expression of functional leptin receptors in the human ovary*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 4144–4148.
13. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Andersen E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A. *Serum leptin levels in women with anorexia nervosa*. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1996; 81 (11): 3861–3963.
14. Copeland PM, Sacks NR, Herzog DB. *Longitudinal follow-up of amenorrhea in eating disorders*. *Psychosom. Med.* 1995; 57: 121–126.
15. Misra M, Prabhakaran R, Miller KK, Tai P, Lin A, Lee N, Herzog DB, Klibanski A. *Role of cortisol in menstrual recovery in adolescent girls with anorexia nervosa*. *Pediatr. Res.* 2006; 59: 598–603.
16. Costello-Branco C, Reina F, Montivero AD i in. *Influence of high intensity training and of dietetic and antropometric factors on menstrual cycle disorders in ballet dancers*. *Gynecol. Endocrinol.* 2006; 21 (1); 31–35.
17. Swenne I. *Weight requirements for return of menstruations in teenage girls with eating disorders, weight loss and secondary amenorrhea*. *Acta Pediatr.* 2004; 93: 1449–1455.
18. Katz JL, Boyar R, Roffwarg H, Hellman L, Weiner H. *Weight and circadian luteizing hormone secretory pattern in anorexia nervosa*. *Psychosom. Med.* 1978; 40: 549–567.
19. Meyer AE, von Holzappel B, Deffner G, Engel K, Klick M. *Amenorrhea and predictors of remenorrhea in anorexia nervosa; a psychoendocrinological study in inpatients*. *Psychother. Psychosomat.* 1986; 45: 149–160.
20. Falk JR, Halmi KA. *Amenorrhea in anorexia nervosa: Examination of the critical body weight hypothesis*. *Biol. Psychiatry* 1982; 17 (7): 799–806.
21. Golden NH, Jacobson MS, Schebendach J, Solano MV, Hertz SM, Shenker IR. *Resumption of menses in anorexia nervosa*. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1997; 151: 16–21.
22. Kreipe RE, Churchil BH, Straus J. *Long-term outcome of adolescents with anorexia nervosa*. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143: 1322–1327.
23. Lai KYC, De Bruin R, Lask B, Bryant-Waugh R, Hankins M. *Use of pelvic ultrasound to monitor ovarian and uterine maturity in childhood onset anorexia nervosa*. *Arch. Dis. Child.* 1994; 71: 228–231.
24. Shomento SH, Kreipe RE. *Menstruation and fertility following anorexia nervosa*. *Adolesc. Pediatr. Gynecol.* 1994; 7: 142–146.
25. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S, Grieco KA, Czampa J, Breu J, Herzog DB, Klibanski A. *Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4434–4438.
26. Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Bowie Y, Chanson P, Schaison G. *Functional hypothalamic amenorrhea: A partial and reversible gonadotrophin deficiency of nutritional origin*. *Clin. Endocrinol.* 1999; 50 (2): 229–235.

27. Treasure JL, Wheeler M, King EA, Gordon PAL, Russel GFM. *Weight gain and reproductive function: ultrasonographic and endocrine features in anorexia nervosa*. Clin. Endocrinol. 1988; 29: 607–616.
28. Treasure JL. *The ultrasonographic features in anorexia nervosa and bulimia nervosa: a simplified method of monitoring hormonal states during weight gain*. J. Psychosom. Res. 1988; 32 (6): 623–634.
29. Treasure JL, Gordon PAL, King EA, Wheeler M, Russel GFM. *Cystic ovaries: a phase of anorexia nervosa*. Lancet 1985; 21 (28): 1379–1381.
30. Sobanski E, Hiltmann WD, Blanz B, Klein M, Schmidt MH. *Pelvic ultrasound scanning of the ovaries in adolescent anorectic patients at low weight and after recovery*. Eur. Child Adolesc. Psychiatry 1997; 6: 207–211.
31. Key A, Mason H, Allan R, Lask B. *Restoration of ovarian and uterine maturity in adolescents with anorexia nervosa*. Int. J. Eat. Dis. 2002; 32: 319–325.
32. Robinson E, Bachrach L.K., Katzman DK. *Use of hormone replacement therapy to reduce risk of osteopenia in adolescent girls with anorexia nervosa*. J. Adolesc. Health. 2000; 26 (5): 343–348.
33. Grinspoon S, Friedman AJ, Miller KK, Lippman J, Olson WH, Warren MP. *Effects of triphasic combination oral contraceptive containing norgestimate/ethinyl estradiol on biochemical markers of bone metabolism in young women with osteopenia secondary to hypothalamic amenorrhea*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88 (8): 3651–3656.
34. Miller KK, Klibanski A. *Clinical review: amenorrheic bone mass*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84 (6): 1775–1783.
35. Golden NH, Lanzowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR. *The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa*. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2002; 15: 135–143.
36. Hergenroeder AC. *Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults*. J. Pediatr. 1995; 126: 683–689.
37. Klibanski A, Biller BMK, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC. *The effects of estrogen administration on trabecular bone mass in young women with anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995; 80 (3): 898–904.
38. Kreipe RE, Hicks DG, Rosier RN, Puzas JE. *Preliminary findings on the effects of sex hormones on bone metabolism in anorexia nervosa*. J Adolesc. Health 1993; 14 (4): 319–324.
39. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, Gleysteen S, Mickley D, Herzog D, Klibanski A. *Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006, 91 (8): 2931–2937.
40. Misra M, Klibanski A. *Anorexia nervosa and osteoporosis*. Rev. Endor. Metab. Disord. 2006; 7: 91–99.
41. Munoz M, Morande G, Garcia-Centenera J, Hervas F, Pozo J, Argente J. *The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa*. Eur. J. Endocrinol. 2002; 146: 45–50.
42. Polatti F, Perotte F, Filippa N, Gallina D, Nappi R. *Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women*. Contracept. 1995; 51: 221–224.
43. Zipfel S., Seibel MJ, Lowe B, Beumont PJ, Kasperk CH, Herzog W. *Osteoporosis in eating disorders: a follow-up study of patients with anorexia and bulimia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86:5227-5233

44. Grinspoon S, Thomas L, Miller K, Herzog D, Klibanski A. *Effects of recombinant human IGF-1 and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa*. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002; 87 (6): 2883–2891.
45. Jamieson MA. *Hormone replacement in the adolescent with anorexia and hypothalamic amenorrhea – yes or no?* J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2001; 14: 39–41.
46. Baranowska B. *Anorexia nervosa – jadłowstręt psychiczny*. Klinika 1994; 8: 52–57.
47. Schlamp D, Schneider P, Krahl A, Trott GE, Warnke A. *Untersuchungen zur Prophylaxe und Therapie der Osteoporose*. Z. Kinder Jugendpsychiatr. 1994; 74 (9): 1646–1648.

Adres: Gabriela Jagielska
Klinika Psychiatrii Wieku Rozwojowego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24

Otrzymano: 8.10.2008
Zrecenzowano: 23.07.2009
Otrzymano po poprawie: 29.09.2009
Przyjęto do druku: 20.12.2009