

La regulación de la conducta alimentaria en un modelo experimental de anorexia*

Patricia de Gortari*

RESUMEN

La motivación por el consumo de alimentos depende de la respuesta del núcleo paraventricular del hipotálamo, que integra señales centrales y periféricas, y que regula los sistemas neuroendocrinos. En respuesta a una deficiencia en la disponibilidad de alimentos, las neuronas que sintetizan péptidos orexigénicos del hipotálamo lateral y del núcleo arqueado se activan, mientras que se inhiben las que regulan negativamente la conducta alimentaria. El núcleo arqueado y el hipotálamo lateral se comunican con el núcleo paraventricular y modifican la actividad de sus células TRHérgicas; así, la restricción de alimentos reduce la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH), se acelera el eje tiroideo y la degradación de las reservas energéticas. A pesar del estricto control de la conducta alimentaria y de la variedad de señales que participan en él, estímulos estresantes pueden alterar la respuesta de los individuos ante un equilibrio negativo de energía, lo que ocasiona un trastorno alimentario. Con un modelo de anorexia por deshidratación, es posible inducir en ratas disminución del apetito y del peso, a partir del primer día del estudio. El funcionamiento del eje tiroideo de estos animales comparado con el de otro grupo con restricción alimentaria forzada, pero con motivación por comer, muestra una activación de las neuronas hipotalámicas de TRH, exclusiva de la anorexia. Además, analizamos ciertos factores que pueden participar en la falta de adaptación del eje tiroideo de los animales deshidratados con una baja disponibilidad de alimentos y ser los responsables de la conducta de anorexia.

Palabras clave: conducta alimentaria, regulación, anorexia.

ABSTRACT

Motivation for feeding depends on the response of the paraventricular nucleus of the hypothalamus that integrates both, central and peripheral signals, and also regulates the neuroendocrine systems. In response to a deficient nutrient availability, neurons that synthesize orexigenic peptides from the lateral hypothalamus, and arcuate nucleus are activated, while those that affect negatively feeding behavior, are inhibited. In consequence, hypothalamic thyrotropin-releasing hormone (TRH) release decreases, thyroid axis is decelerated and degradation of energy deposits is reduced. In spite of the strict control of feeding behavior and the variety of signals that participate on it, some threatening stimuli alter the response of the organism to a negative energy balance, presenting an aberrant anorexic conduct. Using an experimental model submitting animals to stress by dehydration, it is possible to induce a decreased appetite and food intake, as well as a dramatic loss of body weight since the first day of the study. When we compare the thyroid axis function of these animals, to other pair-fed group that is motivated to eat, we observe an activation of the TRHergic neurons of the hypothalamus, exclusively in anorexic animals. Also, we analyzed some possible factors involved in the lack of adaptation of the thyroid axis to low food intake, and the development of an anorexic behavior.

- Este trabajo es apoyado por el CONACYT 61410.
- * Escuela de Dietética y Nutrición del ISSSTE.

Correspondencia: Patricia de Gortari. Dirección de Investigaciones en Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría. Calzada México-Xochimilco 101, colonia San Lorenzo Huipulco, CP 14370, México, DF. Correo electrónico: gortari@imp.edu.mx
Recibido: febrero, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: De Gortari P. La regulación de la conducta alimentaria en un modelo experimental de anorexia. Rev Esp Med Quir 2009;14(4):185-90.
La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

La conducta alimentaria está estratégicamente regulada por redes neuronales, conexiones específicas entre diferentes regiones cerebrales que se comunican entre sí a través de la liberación de señales químicas, como neurotransmisores y péptidos. Las características físicas de los alimentos (sabor, olor, textura) son percibidas por receptores específicos de señales químicas ubicados en regiones sensoriales como la corteza cerebral; otras regiones como los órganos circunventriculares y el núcleo del tracto solitario reciben, en cambio, los mensajes de hor-

monas sintetizadas en el aparato digestivo que se liberan en función del volumen del intestino y de la presencia de alimentos; por ejemplo la colecistocinina produce una señal cuando el individuo se encuentra saciado y provoca la inhibición de la conducta alimentaria.¹ La grelina, sintetizada por las glándulas oxínticas del estómago,² a diferencia de la colecistocinina, produce una señal que induce la búsqueda de alimentos.

La leptina es una hormona peptídica producida por los adipocitos en proporción directa a su tamaño y volumen, con acción anorexigénica y cuyos receptores se encuentran en el núcleo del tracto solitario y en el núcleo arqueado del hipotálamo, pero puede actuar también directamente sobre los que se encuentran en el núcleo paraventricular.³ La insulina es otra señal periférica que informa al cerebro, a través de su acción sobre sus receptores del núcleo arqueado, de la condición actualizada de las reservas energéticas y de la disponibilidad de nutrimentos.

El núcleo arqueado es una región hipotalámica que reside fuera de la barrera hematoencefálica y, por tanto, es capaz de percibir cambios en la concentración de hormonas y nutrimentos en la sangre a través de los respectivos receptores localizados en él. El aumento en la concentración de leptina e insulina significa que existe suficiente energía almacenada en el tejido adiposo y, en consecuencia, se inhibe la conducta de búsqueda de alimentos en los animales; por el contrario, su disminución favorece y activa la conducta alimentaria.

Dentro del hipotálamo, el núcleo paraventricular es el lugar donde se integran las señales aferentes del sistema límbico, del núcleo arqueado; de otras áreas hipotalámicas como el lateral, ventromedial y del núcleo del tracto solitario. A su vez, al decodificar la información entrante, el núcleo paraventricular envía conexiones al núcleo accumbens, cuya señalización es principalmente dopaminérgica y está relacionada con la regulación de los mecanismos de recompensa o gratificación que refuerzan positivamente el consumo de alimentos; a la corteza cerebral (insular y frontal) cuyas neuronas sintetizan básicamente acetilcolina y glutamato, y donde se efectúan funciones superiores de planeación, desarrollo y ejecución de estrategias enfocadas en la búsqueda de alimentos; asimismo, a regiones cerebrales vinculadas con el control de la locomoción como los ganglios basales.⁴⁻⁸

En el núcleo paraventricular también existen neuronas que sintetizan péptidos especializados que dirigen los cambios neuroendocrinos necesarios para mantener la homeostasia energética y adaptar la tasa metabólica de los individuos frente a diferentes retos ambientales o metabólicos. Así, es posible regular el gasto de las reservas en función de la disponibilidad de nutrimentos que se encuentran en el aparato digestivo, en la sangre de los animales y en los depósitos representados por las pozas de glucógeno hepático y triacilglicéridos de los adipocitos; más aún, frente a una estímulo amenazante (un depredador, frío, etcétera), ante el cual es necesaria la disponibilidad de energía, ya sea para “pelear o huir”. La velocidad de utilización de las reservas energéticas cambia gracias a la adaptabilidad de los sistemas neuroendocrinos.⁹

En última instancia, la integración por el núcleo paraventricular de todas las señales mencionadas produce una conducta motivacional dirigida hacia diferentes aspectos, que aumentan la supervivencia de los animales como la curiosidad, la actividad sexual, reproducción y, por supuesto, la búsqueda de alimentos. Así pues, la activación de la conducta alimentaria, en parte, es una respuesta a la deficiencia de nutrimentos circulantes, o al exceso de utilización de los depósitos de energía de los individuos, y suele modificarse como respuesta a condiciones estresantes crónicas o agudas.¹⁰⁻¹³

En una restricción alimentaria o en ayuno, disminuye la concentración de leptina y de insulina mientras que aumenta la de cortisol (corticosterona en animales) en la sangre. Estos cambios se consideran señales de hambre y de estrés e inducen en el núcleo arqueado la inhibición de la síntesis (identificado como disminución del contenido de ARNm) de señales anorexigénicas como la pro-opiomelanocortina y su derivado, el péptido estimulador de los α -melanocitos (α -MSH); además del transcrito relacionado con la cocaína y las anfetaminas (CART).¹⁴ Por el contrario, la leptina e insulina durante un reto hipoglucémico, a través de sus receptores del núcleo arqueado, activan la síntesis de péptidos orexigénicos: el neuropéptido Y y el relacionado con el agouti. Las proyecciones de ambas poblaciones celulares hacen conexión con el núcleo paraventricular del hipotálamo,¹⁵ el cual, en respuesta, facilita la desaceleración de la tasa metabólica, regulada por el

eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que se hace evidente por la disminuida concentración de hormonas tiroideas y el incremento del contenido sérico de cortisol.⁹

El control del eje tiroideo por el núcleo paraventricular lo efectúa la hormona liberadora de tirotropina (TRH), que se libera de la eminencia media hacia el sistema porta-hipofisiario donde induce la síntesis y liberación de tirotropina a la circulación periférica. La tirotropina, a su vez, tiene como órgano blanco la glándula tiroides, donde actúa facilitando la liberación de las hormonas tiroideas triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4), las cuales activan la termogénesis cuando las condiciones climáticas lo ameritan y aceleran la tasa del metabolismo y la degradación de las reservas energéticas. Bajo condiciones normales, el eje tiroideo se regula por retroalimentación negativa: esto es, las hormonas tiroideas actúan sobre la adenohipófisis y el hipotálamo, inhibiendo la expresión de tirotropina y TRH, respectivamente.^{16,17} Diferentes condiciones ambientales pueden retar los mecanismos de regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides como, por ejemplo, la desnutrición y el ayuno; éstos, inducen una disminución del contenido de ARNm de TRH y, en consecuencia, de tirotropina y hormonas tiroideas; sin embargo, en estas condiciones la retroalimentación negativa se bloquea, ya que la síntesis de TRH en el núcleo paraventricular del hipotálamo no se incrementa aunque el hipotiroidismo persista por varios días.¹⁸ Cuando los animales vuelven a ingerir alimento se restablece la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Las neuronas de TRH del núcleo paraventricular contienen receptores de los péptidos sintetizados en el núcleo arqueado y el hipotálamo lateral; bajo un equilibrio negativo de energía. En los anorexigénicos se incrementa la expresión de TRH, mientras que se inhibe en los orexigénicos.^{19,20} Estas evidencias, junto con la disminuida ingestión de alimentos en los animales inyectados vía intracerebroventricular con TRH, lo han postulado como un péptido con efecto anorexigénico.²¹

Sin embargo, la respuesta conductual esperada frente a un reto hipoglucémico puede afectarse por diferentes elementos estresantes, ambientales, infecciosos o genéticos, lo que da lugar a trastornos de la conducta alimentaria, como la anorexia.²²

ANOREXIA

El término anorexia describe cualquier pérdida de apetito y desmotivación por el consumo de alimentos, a pesar de que éstos estén presentes y disponibles, aunado a una dramática pérdida de peso que ocurre aun cuando las reservas energéticas están extenuadas y la disponibilidad de nutrimentos sea baja. La anorexia puede tener origen psicológico, que tiene importancia clínica creciente y se denomina anorexia nerviosa; o también, la que se asocia con un estado patológico, como cáncer, SIDA u otros, cuando el gasto excesivo de grasa y proteínas corporales lleva a caquexia; además, la anorexia puede ser una respuesta conductual de adaptación a diferentes retos del equilibrio metabólico como estrés o deshidratación celular.²³

Anorexia nerviosa

La incidencia de la anorexia nerviosa ha aumentado alarmantemente en las últimas dos décadas, principalmente en mujeres adolescentes,²⁴ y se ha convertido en un problema de salud importante. La conducta aberrante de falta de apetito, subyace a otros padecimientos psiquiátricos como el trastorno obsesivo compulsivo, depresión o ansiedad, lo que evidencia que la anorexia no suele ser un trastorno primario.²⁵ Los cambios psicosociales y biológicos de la pubertad exacerbaban la vulnerabilidad para la aparición de trastornos de la conducta alimentaria. De hecho, se ha identificado una asociación entre la anorexia nerviosa y una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.²⁶ La ganancia de peso peripuberal también se relaciona con un incremento en la concentración sérica de la hormona leptina, lo que reta al hipotálamo para regular el peso corporal alrededor de un nuevo punto. Esto abre una ventana de vulnerabilidad para los sistemas neuronales que regulan el apetito y el peso.¹² En la adolescencia, además, el incremento en el contenido de estrógenos puede tener un papel importante en la evolución de la anorexia, ya que éstos modulan la función de la vía de la serotonina (5-HT) que tiene una acción anorexigénica, regulando el número de sus receptores y la síntesis del neurotransmisor.²⁷

Las pacientes sufren desnutrición y diferentes alteraciones endocrinas, sin distinguirse si son la causa o el efecto de la anorexia y del equilibrio negativo de energía.

Entre dichas alteraciones están las del funcionamiento de los ejes neuroendocrinos: activación del eje adrenal, contenido incrementado de hormona del crecimiento y reducción de la liberación de gonadotropinas.²⁸ Existe controversia con respecto al funcionamiento del eje tiroideo en pacientes anoréxicas;²⁹ suelen tener bajas concentraciones séricas de T_3 pero normales o disminuidas de tirotropina y T_4 ,³⁰ pueden mostrar también una respuesta retrasada de la adenohipófisis para liberar tirotropina tras una inyección de TRH.^{29,31} Se cree que las alteraciones del eje tiroideo en la anorexia nerviosa tienen un origen central, principalmente debido a una reducida liberación de TRH hipotalámico, lo que se conoce como el “síndrome de T_3 disminuida”.

MODELO EXPERIMENTAL

Los cambios del eje tiroideo en la anorexia nerviosa contrastan con los que resultan por una restricción alimentaria forzada, sin que se haya dilucidado la causa. Sin embargo, se han podido analizar algunos factores que pudieran estar implicados en esta respuesta diferencial del eje tiroideo con un modelo animal de anorexia. Para ello se ha desarrollado un paradigma en el que se sometió a los animales (ratas Wistar macho adultas) a estrés provocado por deshidratación,¹⁰ en el que consumieron durante siete días como agua de bebida una solución de NaCl al 2.5%. Desde el primer día del experimento, estos animales dejaron de comer alimento alrededor de 35% y al séptimo redujeron el consumo hasta 90%, al comparar contra un grupo control que consumió agua sola y alimento *ad libitum*.³² A un tercer grupo de animales, denominado con restricción alimentaria forzada, solamente se le ofreció la cantidad de alimento que los deshidratados consumían, de modo que se induce un equilibrio negativo de energía en ambos, difiriendo básicamente en la motivación para ingerir alimento. El peso corporal del grupo con deshidratación fue significativamente menor que el del control y de aquel con restricción alimentaria forzada a lo largo del experimento; mostraron los mismos cambios metabólicos descritos para la restricción alimentaria como: las concentraciones séricas de leptina e insulina disminuidas y las de corticosterona incrementadas, además de una expresión similar del neuropéptido Y, de la

pro-opiomelanocortina del núcleo arqueado, de la hormona liberadora de corticotropina del hipotálamo lateral y del núcleo paraventricular. Sin embargo, los animales deshidratados no tuvieron apetito, mientras que aquéllos con restricción alimentaria forzada tuvieron hambre y comerían cantidades semejantes al grupo control si se les ofreciera el alimento. Es decir, la motivación por la ingestión de alimento está inhibida aun en condiciones de equilibrio negativo de energía.

Algunos de los cambios exclusivos descritos en los animales con deshidratación son la expresión aumentada de la hormona liberadora de corticotropina en el hipotálamo lateral,¹⁰ y de TRH en el núcleo paraventricular.³² En los animales deshidratados el aumento en la expresión de TRH se acompaña de liberación incrementada del péptido y de tirotropina adenohipofisiaria. En cambio, el contenido sérico de las hormonas tiroideas disminuye. Estos datos apoyan una falta de adaptación del eje tiroideo a las condiciones de baja disponibilidad de nutrimentos, ya que aparece un hipotiroidismo primario en lugar del característico terciario del ayuno y desnutrición. Esto puede contribuir a la rápida pérdida de peso, característica de la anorexia nerviosa. Además, el mayor contenido del ARNm de TRH del núcleo paraventricular sugiere su participación en la desmotivación por el consumo de alimentos, aunque aún es necesario definir la ubicación de las neuronas TRHérgicas que participan en el control de la conducta alimentaria dentro de este núcleo (región anterior, medial o posterior).

Se ha caracterizado que las neuronas del área medial parvocelular del núcleo paraventricular son las hipofisiotrópicas, reguladoras del funcionamiento del eje tiroideo. Suponemos que estas células deberán ser las activadas en los animales anoréxicos por deshidratación, ya que esta condición se relaciona con el aumento de tirotropina en la sangre. Sin embargo, es posible que otra población de neuronas que sintetizan TRH estén activadas en áreas anteriores o posteriores del núcleo paraventricular y que éstas tengan conexiones con regiones cerebrales del sistema límbico, como el núcleo accumbens, la corteza insular o bien la amígdala, las cuales también participan en diferentes aspectos de la conducta alimentaria. Sin embargo, esto aún no se ha definido.

Como factores responsables del aumento en la expresión de TRH y activación del eje tiroideo en los animales deshidratados, se han descartado la elevación de corticosterona y la disminución de leptina en sangre, ya que están similarmente modificados en ambos grupos de animales. Uno de los factores propuestos es la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo lateral, porque hay una expresión diferencial de los receptores CRH-R2 en las neuronas del núcleo paraventricular de los animales con restricción alimentaria forzada y con deshidratación; pero sobre todo, porque la inyección de un antagonista (antisauvagina-30) de su receptor CRH-R2, al que se atribuye el papel anorexigénico de la hormona liberadora de corticotropina, directamente en el núcleo paraventricular, disminuye el contenido de TRH en animales deshidratados, atenuando la conducta de anorexia. Los animales deshidratados consumen mayor cantidad de comida desde el día 4 del experimento de deshidratación.³³

Aunque este modelo genera una conducta de anorexia a partir de un desequilibrio electrolítico y no tiene la etiología de la anorexia nerviosa, en ambos subyace una condición de estrés crónico y, por tanto, activación del eje adrenal, que se ha identificado como una constante en pacientes con anorexia en periodos críticos del desarrollo. Es posible entonces que la utilización de antagonistas de la hormona liberadora de corticotropina, que tienen éxito para el tratamiento de otros padecimientos, resultado de una alteración del eje adrenal (como el síndrome del intestino irritable),³⁴ constituya una esperanzadora estrategia terapéutica para pacientes con anorexia nerviosa.

Otro factor a considerar es la disminución en la actividad de la enzima desyodasa 2 de la eminencia media en los animales con deshidratación. Esta enzima efectúa la transformación de la hormona tiroxina T_4 en triyodotironina T_3 por un proceso de desyodación. De este modo se sintetiza la hormona tiroidea activa, la T_3 . Se ha reconocido que durante el ayuno, a pesar de que ocurre un hipotiroidismo periférico, la expresión y actividad de la enzima desyodasa 2 en la eminencia media se encuentra aumentada y eso provoca una mayor cantidad de T_3 en el hipotálamo; la cual, tras la unión a su receptor, inhibe la síntesis del gen de TRH en el núcleo paraventricular.^{35,36} Es posible suponer entonces que en

los animales con anorexia inducida por deshidratación, la expresión de la enzima desyodasa 2 estaría reducida, habría un hipotiroidismo local en el hipotálamo que pudiera ser corresponsable (con otros factores) del aumento de TRH ya descrito en este tipo de anorexia. Sin embargo, esto deberá ser corroborado.

Es evidente que, a pesar del estricto control que tiene la conducta alimentaria, de la variedad de señales que tienen redundantes efectos para estimular el consumo de alimentos en condiciones de baja disponibilidad; diferentes situaciones ambientales, estresantes y amenazantes para la integridad física y emocional de los individuos ponen en riesgo la homeostasia energética al inducir en animales y humanos una conducta aberrante como la anorexia. Dada la cantidad de péptidos, neurotransmisores y conexiones cerebrales relacionados con el control de la ingestión de alimentos, el reto de identificarlas y entender el funcionamiento de la red neuronal que integran no es sencillo. Sin embargo, la incidencia creciente de trastornos afectivos relacionados con la conducta alimentaria fundamentan los esfuerzos encaminados a profundizar en padecimientos como la anorexia nerviosa.

Agradecimientos

Agradezco la colaboración de estudiantes entusiastas de pregrado y posgrado: Dra. Lorraine Jaimes-Hoy, M. en C. Elena Álvarez, Karen Mancera, Lic. Nutr. Cinthia B García Luna, así como a la valiosa aportación de la Técnico Lab. Ma. Isabel Amaya.

REFERENCIAS

1. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences.* 2006;361:1187-209.
2. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005;135:1320-5.
3. Leshan RL, Bjornholm M, Munzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14(Suppl. 5):208S-212S.
4. Elmquist JK, Coppari R, Balthasar N, Ichinose M, Lowell BB. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. *J Comp Neurol* 2005;493:63-71.
5. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184:291-318.

6. Schwartz MW. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity* (Silver Spring) 2006;14(Suppl. 1):1S-8S.
7. Könnner AC, Klöckener T, Brüning JC. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol Behav* 2009;97:632-8.
8. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 2009;139:629-32.
9. De Gortari P, Joseph-Bravo P. Neuroendocrine regulation of energy homeostasis. In: *Molecular endocrinology*. Kerala, India: Research Signpost, 2006;pp:65-78.
10. Watts AG, Sanchez-Watts G, Kelly AB. Distinct patterns of neuropeptide gene expression in the lateral hypothalamic area and arcuate nucleus are associated with dehydration-induced anorexia. *J Neurosci* 1999;19:6111-21.
11. Ballinger AB, Williams G, Corder R, El-Haj T, Farthing MJ. Role of hypothalamic neuropeptide Y and orexigenic peptides in anorexia associated with experimental colitis in the rat. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:221-9.
12. Connan F, Campbell IC, Katzman M, Lightman SL, Treasure J. A neurodevelopmental model for anorexia nervosa. *Physiol Behav* 2003;79:13-24.
13. Becskei C, Riediger T, Hernadfalvy N, Arsenijevic D, et al. Inhibitory effects of lipopolysaccharide on hypothalamic nuclei implicated in the control of food intake. *Brain Behav Immun* 2008;22:56-64.
14. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res* 2006;153:209-35.
15. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt T. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15043-8.
16. Nikrodhanon AA, Ortiga-Carvalho TM, Shibusawa N, Hashimoto K, et al. Dominant role of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J Biol Chem* 2006;281:5000-7.
17. Fekete C, Lechan RM. Negative feedback regulation of hypophysiotropic thyrotropin-releasing hormone (TRH) synthesizing neurons: role of neuronal afferents and type 2 deiodinase. *Front Neuroendocrinol* 2007;28:97-114.
18. Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ, Lightman SL. Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology* 1991;129:2714-8.
19. Lechan RM, Fekete C. Role of melanocortin signaling in the regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis. *Peptides* 2006;27:310-25.
20. Fekete C, Kelly J, Mihály E, Sarkar S, et al. Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2001;142:2606-13.
21. Choi YH, Hartzell D, Azain MJ, Baile CA. TRH decreases food intake and increases water intake and body temperature in rats. *Physiol Behav* 2002;77:1-4.
22. Södersten P, Bergh C, Zandian M. Understanding eating disorders. *Horm Behav* 2006;50:572-8.
23. Watts AG, Salter DS, Neuner CM. Neural network interactions and ingestive behavior control during anorexia. *Physiol Behav* 2007;91:389-96.
24. Bulik CM, Reba L, Siega-Riz AM, Reichborn-Kjennerud T. Anorexia nervosa: definition, epidemiology, and cycle of risk. *Int J Eat Disord* 2005;37(Suppl.):S2-9; discussion S20-21.
25. Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of anxiety disorders with anorexia and bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2004;161:2215-21.
26. Lo Sauro C, Ravaldi C, Cabras PL, Faravelli C, Ricca V. Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. *Neuropsychobiology* 2008;57:95-115.
27. Markou A, Duka T, Prelevic GM. Estrogens and brain function. *Hormones (Athens)* 2005;4:9-17.
28. Lawson EA, Klibanski A. Endocrine abnormalities in anorexia nervosa. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:407-14.
29. Troisi A, Di Lorenzo G, Lega I, Tesouro M, et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology* 2005;81:259-66.
30. Bailer UF, Kaye WH. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003;2:53-59.
31. Brambilla F, Santonastaso P, Caregato L, Favaro A. Disorders of eating behavior: correlation between hypothalamo-pituitary-thyroid function and psychopathological aspects. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:131-6.
32. Jaimes-Hoy L, Joseph-Bravo P, de Gortari P. Differential response of TRHergic neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) in female animals submitted to food-restriction or dehydration-induced anorexia and cold exposure. *Horm Behav* 2008;53:366-77.
33. De Gortari P, Mancera K, Cote-Velez A, Amaya MI, et al. Involvement of CRH-R2 receptor in eating behavior and in the response of the HPT axis in rats subjected to dehydration-induced anorexia. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:259-72.
34. Gabry KE, Chrousos GP, Rice KC, Mostafa RM, et al. Marked suppression of gastric ulcerogenesis and intestinal responses to stress by a novel class of drugs. *Mol Psychiatry* 2002;7:474-83.
35. Diano S, Naftolin F, Goglia F, Horvath TL. Fasting-induced increase in type II iodothyronine deiodinase activity and messenger ribonucleic acid levels is not reversed by thyroxine in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1998;139:2879-84.
36. Coppola A, Meli R, Diano S. Inverse shift in circulating corticosterone and leptin levels elevates hypothalamic deiodinase type 2 in fasted rats. *Endocrinology* 2005;146:2827-33.