

[r e v i s i ó n]

Enfermedad metabólica ósea en la anorexia nerviosa: fisiopatología y tratamiento

Metabolic bone disease in anorexia nervosa: pathophysiology and treatment

Rocío Campos del Portillo¹ y Francisco Pita Gutiérrez²

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. España. ²Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña. España

Cómo citar este trabajo

Campos del Portillo R, Pita Gutiérrez F. Enfermedad metabólica ósea en la anorexia nerviosa: fisiopatología y tratamiento. Nutr Clin Med 2024;18(2):113-120

Palabras clave

Anorexia nerviosa, osteoporosis, amenorrea.

>>RESUMEN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria que se caracteriza por una excesiva restricción alimentaria motivada por un miedo intenso a ganar peso. Tanto la desnutrición como la presencia de conductas compensatorias son las responsables de la elevada tasa de complicaciones médicas en las personas con AN. La afectación ósea en forma de una baja densidad mineral ósea es una complicación frecuente en la AN y su origen es multifactorial. La pérdida de peso secundaria a la restricción calórica da lugar a una serie de alteraciones metabólicas responsables del deterioro de la salud ósea. De entre los factores implicados, destacan la amenorrea hipotalámica funcional, la resistencia a la hormona de crecimiento, el hipercortisolismo, la hipoleptinemia y la elevación de la grelina. Es importante evaluar la calidad ósea en las personas con AN a través de una densitometría en aquellas mujeres con 6 meses o más de amenorrea y/o desnutrición grave. La ganancia de peso y el restablecimiento de los ciclos menstruales han demostrado ser la medida más eficaz para la recuperación de masa ósea en personas con AN. Además, es esencial asegurar el adecuado aporte de calcio y vitamina D. La terapia hormonal sustitutiva con estrógeno natural transdérmico asociado a un progestágeno cíclico puede considerarse en personas con AN seleccionadas.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 113-120

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5136

Correspondencia

Rocío Campos del Portillo
Email: rocio.cdp@gmail.com

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.
Más información:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Anorexia nervosa,
osteoporosis,
amenorrhea.

<<ABSTRACT

Anorexia nervosa (AN) is an eating disorder characterized by excessive dietary restriction driven by an intense fear of gaining weight. Both malnutrition and the presence of compensatory behaviors are responsible for the high rate of medical complications in these patients. Low bone mineral density is a common complication in AN and its origin is multifactorial. Weight loss secondary to caloric restriction leads to a series of metabolic alterations responsible for the deterioration of bone health. Among the implicated factors are functional hypothalamic amenorrhea, growth hormone resistance, hypercortisolism, hypoleptinemia, and elevated ghrelin levels. It is important to assess bone quality in patients with AN through densitometry in women with 6 months or more of amenorrhea and/or severe malnutrition. Weight gain and the restoration of menstrual cycles have been shown to be the most effective measures for recovering bone mass in patients with AN. Additionally, it is essential to ensure adequate intake of calcium and vitamin D. Hormone replacement therapy with transdermal natural estrogen associated with a cyclic progestogen can be considered in selected patients.

Nutr Clin Med 2024; 18 (2): 113-120

DOI: 10.7400/NCM.2024.18.2.5136

>>INTRODUCCIÓN

La anorexia nerviosa (AN) es un trastorno de la conducta alimentaria (TCA) en el que existe una alteración de la percepción del peso y la silueta corporal, que se caracteriza por una excesiva restricción alimentaria motivada por un miedo intenso a ganar peso, y que condiciona un peso corporal significativamente bajo para la edad, sexo y estado de salud¹. Es una enfermedad psiquiátrica grave con un importante impacto orgánico y psicosocial cuyo manejo precisa de un equipo multidisciplinar con alto nivel de especialización². Desde el punto de vista médico, tanto la desnutrición como las conductas compensatorias que acontecen en la AN pueden dar lugar a numerosas complicaciones, con potencial impacto no solo en la calidad de vida, sino también en la supervivencia de aquellas personas con AN². De entre estas complicaciones, la enfermedad metabólica ósea es una de las más frecuentes. En general, este término suele hacer referencia fundamentalmente a la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en forma de osteopenia y osteoporosis. No obstante, también se han comunicado casos de otras complicaciones óseas como la osteomalacia^{3,4}.

Se ha descrito que la pérdida de DMO en mujeres con AN es de aproximadamente 2,5 % anual⁵. La prevalencia de una DMO disminuida en personas con AN difiere según los estudios, con fre-

cuencias variables del 39-52 %^{2,6}. Guinhut *et al.* analizaron la prevalencia en personas con AN gravemente desnutridas (índice de masa corporal [IMC] medio de 12,2 kg/m²) y objetivaron alteraciones densitométricas en más del 80 % de las mujeres, donde el 46 % presentaba criterios de osteoporosis y el 40 % de osteopenia⁷. Un 8 % tenía fractura osteoporótica⁷. En este trabajo no se constataron diferencias en la prevalencia según subtipo de AN (purgativa/restrictiva)⁷. Por otro lado, Mehler *et al.*, en su estudio en varones con TCA sobre el impacto óseo de la enfermedad, objetivan que la disminución de la DMO en hombres es aún más acusada que en mujeres con el mismo trastorno alimentario, especialmente en aquellos con AN⁸.

La importancia de esta peor salud ósea radica en el potencial riesgo de fractura. Estudios de cohortes han demostrado una mayor incidencia de fracturas en personas con AN en comparación con población general⁹. Este riesgo de fractura no solo estaría determinado por la menor DMO detectada en este colectivo, sino por una microarquitectura ósea alterada¹⁰. Los factores predictores de riesgo de fractura en AN son: un bajo IMC, una menor masa grasa y la presencia de amenorrea^{8,9}. Es interesante destacar cómo en algunos trabajos, el mayor riesgo de fractura no desaparece con la remisión del TCA, permaneciendo incrementado con respecto a la población sana⁹.

>> ETIOPATOGENIA

La integridad de la masa ósea se mantiene mediante procesos continuos de resorción y formación ósea. El desequilibrio de estos procesos conduce a la pérdida de DMO: osteopenia y osteoporosis. Además, la adquisición de un adecuado pico máximo de masa ósea en jóvenes es crucial para retrasar e impedir el desarrollo de una eventual osteoporosis en el adulto¹¹. La adquisición de la masa ósea máxima coincide en el tiempo con la mayor vulnerabilidad para padecer AN; de ahí, que las mujeres con AN iniciada en la adolescencia tengan una menor DMO en comparación con aquellas que debutaron en la edad adulta¹⁰.

La AN puede impactar de forma negativa en la salud ósea por múltiples mecanismos, ya que la disminución de la DMO en este colectivo es multifactorial (figura 1). Algunos de los factores de riesgo comunicados con mayor impacto en la aparición de osteoporosis en la AN son: la gravedad de la desnutrición (menor IMC), una menor

masa grasa y la presencia de amenorrea^{7,12}. La mayor duración de la enfermedad se ha identificado como factor de riesgo en algunos trabajos^{7,8,13}, pero no en todos¹².

Desde el punto de vista fisiopatológico, la pérdida de peso secundaria a la restricción calórica en la AN conduce a una serie de alteraciones metabólicas con potencial impacto negativo en la salud ósea, como son: la amenorrea, la resistencia a la hormona de crecimiento, el hipercortisolismo, la hipoleptinemia y la resistencia a la grelina, entre otras^{6,12}. La amenorrea hipotalámica funcional ocurre de forma frecuente en la AN, en alrededor del 68-89 % de las mujeres con AN². De hecho, tiempo atrás era considerado un criterio diagnóstico de esta entidad. Se ha sugerido que la pérdida de peso en un 10-15 % por debajo del peso ideal interrumpe la menstruación en la mayoría de las mujeres⁶. Los estrógenos, en última instancia, inhiben la formación de osteoclastos y la resorción ósea¹¹. Por tanto, el hipoestrogenismo resultante de la amenorrea hipotalámica funcional da lugar

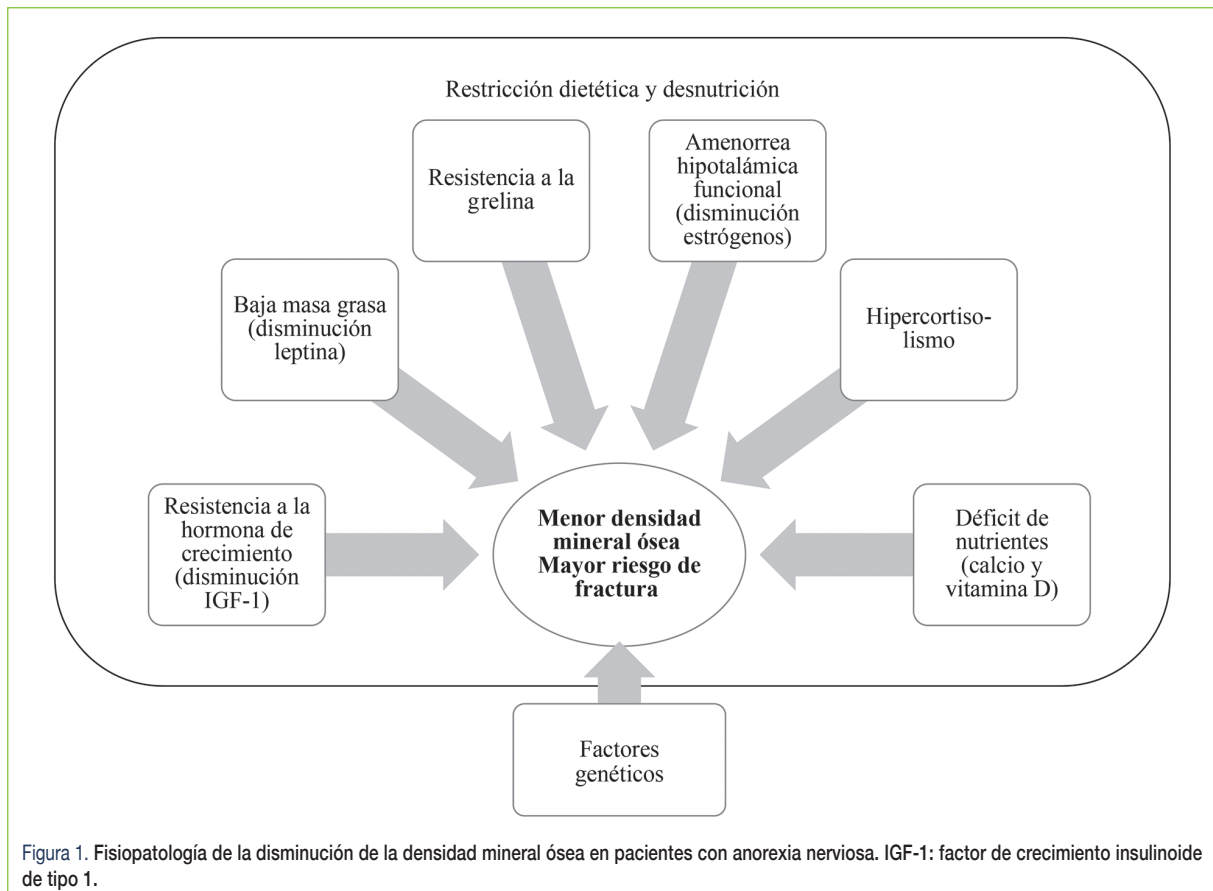


Figura 1. Fisiopatología de la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con anorexia nerviosa. IGF-1: factor de crecimiento insulinoide de tipo 1.

a una mayor resorción ósea¹². Es probable que el déficit estrogénico impacte especialmente en el hueso trabecular, más fácilmente detectable en la columna lumbar; en comparación con la afectación del hueso cortical, que se evidencia en la menor DMO en la cadera y el fémur¹². La instauración más temprana y una mayor duración de la amenorrea son factores de riesgo para una menor DMO en estas mujeres. No obstante, el déficit estrogénico no es capaz de explicar por sí solo la gravedad de la pérdida ósea en la AN¹². La recuperación de los ciclos menstruales en mujeres con AN es un predictor de mejoría de la DMO. Y, a su vez, la recuperación de la masa grasa se ha mostrado como un buen predictor de la mejoría de la densidad ósea¹³. No obstante, la sensibilidad individual para la restauración de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas es variable dependiendo de los individuos¹⁴. Según algunos autores, es necesario mantener la recuperación ponderal al menos 6-12 meses para conseguir la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal¹⁴. A pesar de la recuperación del peso corporal, hasta un 15 % de las mujeres con AN no conseguirá recuperar la menstruación¹⁴, debiendo tener en cuenta otras causas como la persistencia de la psicopatología del TCA, importante estrés emocional o ejercicio excesivo^{10,14}.

La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo y tiene efectos sobre el hueso. La menor secreción de leptina objetivada en la AN, consecuencia de la pérdida de masa grasa¹⁴, tendría un efecto inhibitorio sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal a través de la disminución de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas¹³.

El aumento de los niveles de cortisol en la AN también se considera implicado en la amenorrea hipotalámica funcional¹⁴. Hasta un tercio de las mujeres con AN presenta hipercortisolismo, entendido como aumento del cortisol libre urinario, inadecuada supresión tras dexametasona y/o elevación del cortisol nocturno¹⁴. Existe correlación entre la hipercortisolemia y el menor IMC y la baja masa grasa¹⁴. El hipercortisolismo presenta un efecto perjudicial sobre la DMO al inhibir la proliferación de osteoblastos y, por tanto, la formación de hueso. Además, su presencia, parece ser un predictor de mayor ganancia

de masa grasa a nivel troncular con la recuperación ponderal¹⁴.

Otro factor endocrino que puede contribuir a la menor DMO es la resistencia a la hormona de crecimiento con niveles disminuidos de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1, que se debe a la desnutrición, al aumento de los niveles de grelina y a niveles de insulina disminuidos¹⁴.

La grelina es una hormona orexígena con capacidad de inhibir las gonadotropinas y estimular la secreción de hormona de crecimiento y corticotropina¹⁴. Está descrito un aumento de los niveles de grelina en mujeres con AN¹⁴ y se ha relacionado con una menor DMO. Otras hormonas como la oxitocina, la adiponectina y el péptido YY también se han relacionado con la salud ósea de las mujeres con AN.

El aporte de cantidades suficientes de calcio y vitamina D en la infancia y la adolescencia tiene un papel importante en la calidad del tejido óseo¹¹. La vitamina D contribuye a una adecuada mineralización ósea al aumentar la absorción de calcio intestinal, reducir el hiperparatiroidismo secundario y disminuir la resorción ósea¹¹. Varios estudios han correlacionado que el déficit de vitamina D se asocia a una menor DMO^{15,16}. Respecto al calcio, un aporte deficiente durante la adquisición del pico de masa ósea máximo puede contribuir a un mayor riesgo de osteoporosis en la edad adulta. En un trabajo cuyo objetivo fue analizar la relación entre la DMO y el consumo de productos lácteos, los hábitos dietéticos, el sedentarismo y el nivel de actividad física en 115 varones de 14 a 17 años, se objetivó que una ingesta adecuada de calcio, proteínas, vitamina D y fósforo, afectan de forma positiva a la mineralización ósea¹⁷. Ingestas de calcio menores a 600 mg/día se han establecido como críticas para una menor DMO en personas con AN¹⁴.

Respecto al ejercicio, su impacto sobre la salud ósea es complejo y varía según la intensidad del ejercicio, la carga mecánica y la presencia de enfermedad¹⁰. En general, la realización de actividad física en niños y adolescentes se asocia a una mejor densidad ósea¹⁷. No obstante, los efectos del ejercicio físico en personas con AN son controvertidos. Según el estudio de Waugh *et al.*, el ejercicio moderado realizado durante la fase activa de la enfermedad se relacionó con una

peor DMO; mientras que la actividad física de carga en aquellas mujeres con AN en recuperación de su TCA (definido como $IMC > 18 \text{ kg/m}^2$ y recuperación de los ciclos menstruales) condujo a un aumento de la DMO¹⁸.

Por último, la coexistencia de otras enfermedades crónicas, infecciones o fármacos (como determinados antidepresivos) podría contribuir en algunas personas con AN a una peor calidad ósea¹⁰.

>>DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disminución de la DMO en personas con AN se realiza del mismo modo y criterios que en personas sin AN como en las mujeres posmenopáusicas, en varones y en la osteoporosis por glucocorticoides¹⁹ (tabla I). La prueba más útil es la absorciometría dual de rayos X, también denominada densitometría ósea, manteniendo los criterios diagnósticos de osteoporosis en adultos propuestos por la Organización Mundial de la Salud: se considera osteopenia un valor *T-score* menor que -1 y mayor que $-2,49$, y osteoporosis corresponde a un valor de *T-score* igual o inferior a $-2,5$, si bien en mujeres jóvenes y mujeres premenopáusicas se debe interpretar la DMO según el *Z-score*²⁰. En el caso de niños, el diagnóstico de osteoporosis infantil se basa en la presencia de fracturas por fragilidad (tabla I). Según los protocolos de la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, basándose en las directrices de la Interna-

tional Society of Clinical Densitometry de 2019, se consideran dos posibles condiciones para el diagnóstico de osteoporosis infantil: 1) presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía; 2) un *Z-score* de DMO o contenido mineral óseo inferior a -2 (ajustado a la talla en caso de niños con talla inferior al percentil 3) asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas (dos o más fracturas de huesos largos por debajo de los 10 años, o tres o más fracturas de huesos largos por debajo de los 19 años)²¹. No está indicada la determinación de los niveles de telopéptido urinario de colágeno, ya que se puede tomar la decisión de tratar la osteoporosis basándose en los resultados de la absorciometría dual de rayos X²².

No existe un acuerdo sobre cuándo solicitar la densitometría para determinar la DMO en personas con AN. En general, se sugiere su realización cuando exista desnutrición grave o amenorrea de 6 o más meses de evolución, con una reevaluación individualizada considerando un intervalo de 1-2 años², si bien habría que plantearse solicitarla tras 1 año en niños o adolescentes con AN y bajo peso, o tras 2 años en adultos con TCA y bajo peso²⁰.

Además de la importancia de la confirmación del diagnóstico de baja DMO para establecer el plan terapéutico adecuado, esta información puede motivar a personas con AN para intentar una recuperación ponderal por ser la inicial

TABLA I. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA

TABLA I. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN PACIENTES CON ANOREXIA NERVIOSA	
Adultos	
Realización de DXA: <i>T-score</i>	
Osteopenia: $-2,49 < T\text{-score} < -1$	
Osteoporosis: $T\text{-score} \leq -2,5$	
Niños y adolescentes	
Osteoporosis: presencia de fracturas por fragilidad, con dos posibles condiciones:	
a) Presencia de una o más fracturas vertebrales en ausencia de enfermedad local o traumatismo de elevada energía	
b) <i>Z-score</i> de DMO o CMO < -2 , asociado a una historia de fracturas clínicamente significativas:	
– 2 o más fracturas de huesos largos en menores de 10 años	
– 3 o más fracturas de huesos largos en menores de 19 años	

CMO: contenido mineral óseo; DMO: densidad mineral ósea; DXA: absorciometría dual de rayos X.

y principal medida terapéutica, pese a que esta recuperación ponderal no siempre sea capaz de revertir la baja DMO¹⁴.

Por otro lado, es importante la valoración de otros factores de riesgo, como los antecedentes familiares, la historia ginecológica, el abuso de tabaco y alcohol o el empleo de medicación con efecto en el metabolismo óseo (como los glucocorticoides). También es importante descartar otras causas de amenorrea que no sea la amenorrea hipotalámica asociada a la AN. En el caso de grave disminución de la DMO, habría que descartar otras causas secundarias de osteoporosis, como la enfermedad celíaca o el hiperparatiroidismo primario.

>>TRATAMIENTO

El tratamiento de la baja DMO en la AN tiene como base la rehabilitación nutricional para conseguir una recuperación ponderal de modo sostenido y el restablecimiento de los ciclos menstruales, teniendo siempre en cuenta otras causas nutricionales o endocrinológicas que puedan estar influyendo, al igual que se recomienda evitar el tabaco y el alcohol² (figura 2).

Los suplementos de calcio y vitamina D acompañan al aporte dietético de los mismos, y aunque es recomendable realizar la suplementación para asegurar un aporte adecuado, ésta no basta para mejorar la DMO¹⁴.

La realización de ejercicio físico podría ser positiva para el metabolismo óseo, aunque la recomendación debería ser individualizada y en función de la fase de recuperación de TCA, ya que en ocasiones las personas con AN realizan ejercicio físico con la intención de mantenerse en un bajo peso, retrasando el restablecimiento de los ciclos menstruales^{18,20}.

En cuanto al tratamiento farmacológico para la baja DMO en AN, la eficacia, evidencia y disponibilidad son limitadas:

- a) Estrógenos: no se recomienda el empleo de estrógenos orales por el efecto que producen en la supresión de la secreción hepática de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1. Por esto, no se aconsejan los anticonceptivos hormonales orales como tratamiento para prevención o recuperación de la baja DMO. Sin embargo, el tratamiento con estradiol transdérmico puede mejorar la DMO, recomendando añadir un progestágeno, sobre todo si ha superado el período de 6-12 meses de amenorrea, aunque haya recuperado peso². Esto se recomienda en base a distintos estudios realizados en adolescentes y mujeres jóvenes con 100 µg de 17-beta-estradiol transdérmico y progesterona micronizada cíclica^{23,24}. Si bien no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento estrogénico en mujeres adultas, existe un estudio prospectivo con estrógeno transdérmico en mujeres adultas

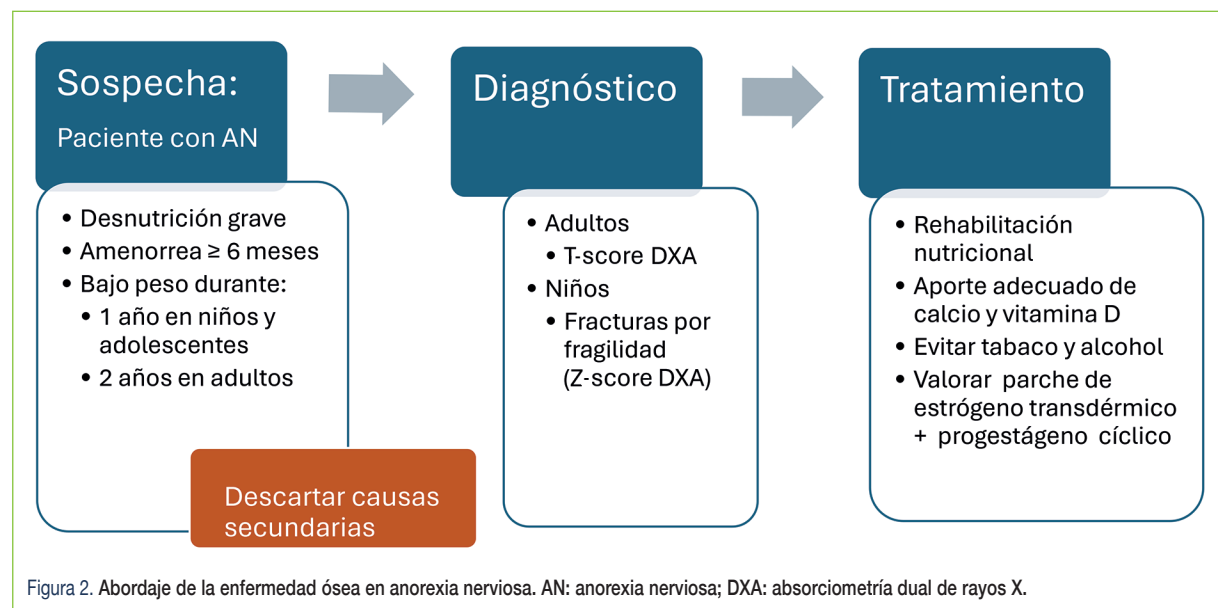


Figura 2. Abordaje de la enfermedad ósea en anorexia nerviosa. AN: anorexia nerviosa; DXA: absorciometría dual de rayos X.

con AN que evidencia mejoría de la DMO en columna lumbar a los 6 meses, si bien los resultados son de 11 mujeres sin grupo control, con una dosis de estrógeno inferior a la de adolescentes²⁵. Pese a esto, se sugiere considerar el uso a corto plazo de estradiol con progesterona oral cíclica en adolescentes y mujeres con amenorrea hipotalámica si los ciclos menstruales no se han restablecido después de 6 a 12 meses de rehabilitación nutricional en personas con AN con DMO baja, independientemente de la recuperación ponderal²⁶.

- b) Bisfosfonatos: pese a que existen estudios en los que el risedronato suprime la resorción ósea incrementando la DMO en cadera y vértebras, los bisfosfonatos no han demostrado aumentar la DMO en mujeres adolescentes con AN, además del potencial riesgo sobre el embarazo en mujeres premenopáusicas, dada su larga vida media y su paso a través de la placenta¹⁴.
- c) Teriparatida: aún no está aclarado el papel en la baja DMO de la AN, ni su seguridad en personas jóvenes. Algún estudio muestra mejoría²⁷, y también se sugiere su empleo a corto plazo en casos raros de amenorrea hipotalámica con muy baja DMO y retraso en la consolidación de fracturas²⁶.
- d) Denosumab: existe alguna experiencia con tratamiento durante 12 meses, en la que se consiguió reducir marcadores de remodelación ósea e incrementar la DMO vertebral²⁸.
- e) Andrógenos: no se recomienda el tratamiento con andrógenos en las mujeres con AN²⁰. En

cuanto al empleo en varones, pese a que se ha demostrado que la testosterona aumenta la DMO en hombres mayores con osteoporosis y hombres jóvenes con hipogonadismo²⁹, hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos de tratamiento con testosterona en varones adolescentes y hombres con AN¹⁴.

>>CONCLUSIONES

La disminución de la DMO en mujeres con AN es frecuente, afectando al 39-52 % de los casos. Se considera una complicación de origen multifactorial, donde la pérdida de peso secundaria a la restricción calórica conduce a una serie de alteraciones metabólicas con potencial impacto negativo en la salud ósea (amenorrea, resistencia a la hormona de crecimiento, hipercortisolismo, hipoleptinemia y elevación de grelina). Por ello, se debe evaluar la calidad ósea a través de una densitometría en aquellas mujeres con AN con 6 meses o más de amenorrea y/o desnutrición grave. La ganancia de peso y el restablecimiento de los ciclos menstruales son la medida más eficaz para frenar la pérdida de masa ósea en personas con AN. Se debe asegurar el adecuado aporte de calcio y vitamina D. La terapia hormonal sustitutiva con estrógeno natural transdérmico asociado a un progestágeno cíclico puede considerarse en personas con AN seleccionadas.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este artículo.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). 5.ª ed. American Psychiatric Pub; 2013.
2. Campos Del Portillo R, Palma Milla S, Matía Martín P, Loria-Kohen V, Martínez Olmos MÁ, Mories Álvarez MT, et al. Consenso del grupo de trabajo de los trastornos de la conducta alimentaria de SENPE (GTTCA-SENPE). Evaluación y tratamiento médico-nutricional en la anorexia nerviosa. Actualización 2023. *Nutr Hosp*. 2024;41(1):1-60.
3. Koda R, Miyazaki S, Iino N, Sato Y, Hirano K, Sunami E, et al. Vitamin D Deficiency-induced Osteomalacia in a Patient with Anorexia Nervosa. *Intern Med*. 2021;60(11):1731.
4. Watanabe D, Hotta M, Ichihara A. Osteomalacia, Severe Thoracic Deformities and Respiratory Failure in a Young Woman with Anorexia Nervosa. *Intern Med*. 2015;54(8):929-34.
5. Miller KK, Lee EE, Lawson EA, Misra M, Minihan J, Grinspoon SK, et al. Determinants of Skeletal Loss and Recovery in Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2931.
6. Cass K, McGuire C, Bjork I, Sobotka N, Walsh K, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa. *Psychosomatics*. 2020;61(6):625-31.

7. Guinhut M, Melchior JC, Godart N, Hanachi M. Extremely severe anorexia nervosa: Hospital course of 354 adult patients in a clinical nutrition-eating disorders-unit. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1954-65.
8. Mehler PS, Sabel AL, Watson T, Andersen AE. High risk of osteoporosis in male patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2008;41(7):666-72.
9. Frølich J, Winkler LA, Abrahamsen B, Bilenberg N, Hermann AP, Støving RK. Fractures in women with eating disorders—Incidence, predictive factors, and the impact of disease remission: Cohort study with background population controls. *Int J Eat Disord.* 2020;53(7):1080-7.
10. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13.
11. Akhiiarova K, Khusainova R, Minniakhmetov I, Mokrysheva N, Tyurin A. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines.* 2023;11(11).
12. Lopes MP, Robinson L, Stubbs B, Dos Santos Alvarenga M, Araújo Martini L, Campbell IC, et al. Associations between bone mineral density, body composition and amenorrhoea in females with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Eat Disord.* 2022;10(1):173.
13. Achamrah N, Coëffier M, Jésus P, Charles J, Rimbart A, Déchelotte P, et al. Bone Mineral Density after Weight Gain in 160 Patients with Anorexia Nervosa. *Front Nutr.* 2017;4:29.
14. Haines MS. Endocrine complications of anorexia nervosa. *J Eat Disord.* 2023;11(1):24.
15. Gatti D, El Ghoch M, Viapiana O, Ruocco A, Chignola E, Rossini M, et al. Strong relationship between vitamin D status and bone mineral density in anorexia nervosa. *Bone.* 2015;78:212-5.
16. Schorr M, Drabkin A, Rothman MS, Meenaghan E, Lashen GT, Mascolo M, et al. Bone mineral density and estimated hip strength in men with anorexia nervosa, atypical anorexia nervosa and avoidant/restrictive food intake disorder. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(6):789.
17. Kopiczko A, Czaplá M, Juárez-Vela R, Ross C, Uchmanowicz B. Dairy product consumption, eating habits, sedentary behaviour and physical activity association with bone mineral density among adolescent boys: a cross-sectional observational study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1).
18. Waugh EJ, Woodside DB, Beaton DE, Coti P, Hawker GA. Effects of exercise on bone mass in young women with anorexia nervosa. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(5):755-63.
19. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14(1):13-33.
20. Palma Milla S, Campos del Portillo R, Loria Kohen V. Nutrición en los trastornos de la conducta alimentaria. En: Gil Á, editor. *Tratado de Nutrición.* 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2024; p. 517-51.
21. Galindo Zavala R, Núñez Cuadros E, Díaz-Cordovés Rego G. Estados de baja mineralización ósea. Osteoporosis infantil. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2020;2:335-48.
22. Cost J, Krantz MJ, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(6):361-6.
23. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic Estrogen Replacement Increases Bone Density in Adolescent Girls with Anorexia Nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2430.
24. Singhal V, Nimmala S, Slattery M, Eddy KT, Miller KK, Klibanski A, et al. Physiologic Transdermal Estradiol Replacement Mimics Effects of Endogenous Estrogen on Bone Outcomes in Hypoestrogenic Women with Anorexia Nervosa. *Nutrients.* 2022;14(13).
25. Resulaj M, Polineni S, Meenaghan E, Eddy K, Lee H, Fazeli PK. Transdermal Estrogen in Women With Anorexia Nervosa: An Exploratory Pilot Study. *JBMR Plus.* 2020;4(1).
26. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-39.
27. Fazeli PK, Wang IS, Miller KK, Herzog DB, Misra M, Lee H, et al. Teriparatide Increases Bone Formation and Bone Mineral Density in Adult Women With Anorexia Nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1322.
28. Haines MS, Kimball A, Meenaghan E, Santoso K, Colling C, Singhal V, et al. Denosumab increases spine bone density in women with anorexia nervosa: a randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(5):697-708.
29. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):471-9.