

El dilema de la obesidad en ambos sexos*

► Pablo J. Enrioni¹, Clelia M. Vico², Carlos L. Enrioni³

1. Doctor en Bioquímica.
2. Médica.
3. Doctor en Química.

* Laboratorio de Análisis Clínicos
Córdoba 2077
Ciudad de Buenos Aires
República Argentina

Resumen

En la obesidad glúteo-femoral, las consecuencias metabólicas son comparativamente escasas y los efectos endocrinos resultan directamente ligados al exceso de tejido adiposo. En la obesidad abdominal –en cambio– la actividad hormonal es muy importante: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, aumento de la actividad de los factores de crecimiento insulín-análogos (IGFs), aumento de la producción de testosterona (T), dihidrotestosterona (DHT) y estradiol (E2) “biodisponibles”, por disminución de la proteína ligadora de andrógenos y estradiol (GLAE). Estas condiciones sugieren una posible asociación con el cáncer mamario y/o endometrial. La secreción de la hormona de crecimiento (HC) se reduce significativamente en la obesidad, junto con los factores hipotalámicos, hipofisarios y periféricos que contribuyen a la secreción anormal de la HC, jugando así un importante papel en la conformación corporal y en el balance de energía. La leptina circulante, producto que se expresa en los adipocitos con el gen *ob*, ejerce un efecto estimulante sobre la HC. Finalmente, una serie de pacientes seleccionados por su obesidad han sido identificados con importantes aumentos en los factores de crecimiento con valores descendidos de las proteínas portadoras de los IGFs. La obesidad abdominal se caracteriza también por la hiperinsulinemia de ayuno y una exagerada liberación de la insulina después de la carga de glucosa.

Palabras clave: obesidad * hiperinsulinemia * andrógenos * estrógenos * factores de crecimiento insulín-análogos * proteínas portadoras * hormona de crecimiento * leptina.

Summary

DILEMMA OF OBESITY IN BOTH SEXES

In the gluteo-femoral obesity, the metabolic consequences are comparative scarce and the endocrine effects are directly linked to the excess of adipose tissue. In abdominal obesity the endocrine effects are very important: insulin resistance and hyperinsulinemia, increase of IGF-I activity, increase of active androgen production by ovarian estroma, important reduction of sex-hormone-binding-globulin (SHBG) and increasing “bioavailable” estradiol (E2), testosterone (T) and dihydrotestosterone (DHT). In short, obesity and abnormal endocrinology appear to be associated with the development of endometrium and breast cancer in women. Growth hormone (GH) secretion is markedly reduced in obesity, and hypothalamic, pituitary and peripheral factors may contribute to the abnormal GH secretion. GH plays a critical role in the regulation of body composition and energy balance. The circulating

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

leptin is a product of specific adipocyte ob-gene that exerts stimulating effect on GH release. Furthermore, selected series of obese patients have shown that high free insulin like growth factor (IGF-I) and low IGF-binding proteins generally increased in overweight subjects. Obesity is also characterized by fasting hyperinsulinemia and exaggerated insulin release after a glucose load. Recently it has also demonstrated that leptine plays an important role in the reproductive system at all levels of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis.

Key words: *obesity * hyperinsulinemia * androgens * estrogens * insulin-like growth factors * binding proteins * growth hormone * leptine.*

Introducción

La obesidad en la especie humana –libremente definida como un aumento en la cantidad de grasa corporal– es una condición clínica crónica, en general con escaso éxito en los tratamientos, debido a la actividad de muchos factores que aún no han sido identificados en su totalidad. Actualmente se considera que la obesidad se ha convertido en un serio problema en ambos sexos, principalmente debido a su alta prevalencia e incidencia (1).

El tejido adiposo fue considerado durante mucho tiempo como un reservorio de energía potencial acumulada. Sin embargo, Twomly y col. (2) en 1967 y Fehér y col. (3) en 1975, demostraron altas concentraciones de esteroides sexuales comparados con los niveles encontrados en el plasma circulante, comprobándose así que el tejido graso es capaz de almacenar y metabolizar esteroides, con especial referencia a los esteroides sexuales (4). La acumulación de la grasa visceral en mujeres premenopáusicas se asocia con un significativo aumento de los andrógenos activos circulantes –preferentemente demostrables en los casos de hipertricosis– mientras que la disminución del tejido adiposo se acompaña con una evidente reducción de la androgenicidad (5). Las hormonas sexuales juegan así un importante papel en la regulación y distribución del tejido adiposo en ambos sexos.

El ovario de la mujer menopáusica ya ha dejado de producir estradiol (E2) y progesterona (Pg) y sin embargo, la concentración del E2 plasmático no desaparece en su totalidad, como resultado de la conversión de andrógenos suprarrenales –en especial de la androstenediona– que se aromatiza a estrona (E1) y finalmente a E2 (6-8).

Stanik y col. (9) han demostrado –en hombres moderadamente obesos– una disminución de los andrógenos plasmáticos que se corrige en pocas semanas, si se logra normalizar el peso corporal. Si en cambio la obesidad progresa, se comprueba una disminución aún más evidente.

En el hombre obeso la concentración plasmática de la testosterona (T) desciende significativamente y au-

menta la síntesis periférica de los estrógenos cuando se comparan los valores en hombres de peso normal y de edad similares, situación que se normaliza progresivamente con la pérdida de peso (10) (11).

La obesidad en los niños se asocia con un alto riesgo de llegar obesos a la adultez mientras que las niñas obesas con resistencia a la insulina, generalmente reducen el riesgo de la obesidad en la vida adulta (12) (13). La obesidad se ha incrementado rápidamente, con especial referencia a los adultos de ambos sexos, con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², que ha llegado a un aumento del 6% entre los años 1991-1998 (14) (15). Actualmente se considera que la obesidad resulta ser una de las amenazas más importantes que pueden desarrollarse en la especie humana, teniendo en cuenta que alrededor de 300.000 fallecimientos ocurren anualmente en los Estados Unidos, disminuyendo la expectativa de vida entre 3 a 13 años, con un significativo aumento de la diabetes, la enfermedad coronaria y el cáncer mamario (16-18).

En resumen, el dilema –conflicto o disyuntiva– de la obesidad, en ambos sexos, comprueba que el tejido adiposo es capaz de concentrar y metabolizar esteroides sexuales, con especial referencia a la androstenediona, transformándola en estrona (E1), estradiol (E2) y testosterona (T).

La hormona de crecimiento en la obesidad

La hormona de crecimiento (HC) –*growth hormone* (GH)– es un polipéptido anabólico secretado por la hipófisis anterior en forma pulsátil, siendo el ejercicio físico un importante estímulo para su secreción. La edad y la obesidad se asocian con una significativa reducción en la secreción de la HC y esta deficiencia induce un marcado y progresivo aumento del tejido adiposo en adultos de ambos sexos (19-25).

Recientemente Pijl y col. (26), demuestran que mujeres premenopáusicas con obesidad visceral, se asocian con una importante supresión de la secreción diaria de HC.

En niños y adultos con deficiencia o insensibilidad a la HC se comprueba un significativo aumento de la grasa corporal, osteopenia, anormalidades en los niveles circulantes de la glucosa y de los lípidos y un aumento de complicaciones cardiovasculares (27-31). Por el contrario, el tejido adiposo se reduce en pacientes acromegálicos con valores elevados de la HC (32).

La globulina ligadora de andrógenos y estrógenos en la obesidad

La globulina ligadora de los andrógenos y estrógenos activos (GLAE), descrita en 1966 por Mercier-Bodard y col. (33) como SHBG –*sex-hormone-binding globulin*–, disminuye significativamente con el aumento del peso corporal. Otros nombres fueron propuestos para identificar esta proteína: TeBG: *testosterone-estradiol binding globulin*, PLT: *protéine de liaison de la testostérone* (PLT), y otros. En castellano se ha preferido llamarla globulina ligadora de andrógenos y estradiol, GLAE (34-36).

La GLAE circulante es capaz de unir y transportar, en condiciones normales, esteroides sexuales altamente activos como la dihidrotestosterona (DHT), la testosterona (T) y el estradiol (E2), resultando significativamente disminuidos en mujeres con obesidad central o “androide”. En ambos sexos, el descenso de los valores de la GLAE plasmática se repite constantemente con el aumento del peso corporal y se puede comprobar que la hiperinsulinemia juega un muy importante papel para reducir la concentración circulante de la GLAE (37). Se considera que una disminución moderada del peso corporal se asocia con un aumento en la concentración circulante de la GLAE y una dieta vegetariana pobre en grasas, especialmente con productos derivados de la soja (38) (39).

En la mujer obesa premenopáusicas la disminución del tejido adiposo visceral se acompaña de una significativa disminución de la actividad de los andrógenos. En la mujer menopáusicas con obesidad central, la acumulación del tejido adiposo tiende a presentar un perfil hormonal de tipo androide, generalmente asociado con una mayor densidad mineral ósea (40). El tratamiento con antiandrógenos es capaz de reducir parcialmente la resistencia a la insulina periférica, aumentando así la proporción y actividad de la GLAE circulante (41-43). En la obesidad glúteo-femoral las consecuencias metabólicas son comparativamente escasas y los efectos endocrinos resultan directamente ligados al exceso del tejido adiposo. En la obesidad abdominal –en cambio– los efectos endocrinos reflejan consecuencias muy importantes: a) resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, b) aumento de la cantidad y actividad de los factores de crecimiento insulín-análogos, con especial referencia al IGF-I, por su significativa ubicuidad, c) au-

mento en la concentración plasmática de andrógenos activos, con una muy importante reducción de la GLAE plasmática y un significativo aumento del E2 y de la T “biodisponibles”. En ambos sexos, el dilema de la obesidad –con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²– adquiere generalmente una tendencia a mantener o aumentar su peso con sucesivas e importantes modificaciones hormonales, tanto en el plasma como a nivel de los tejidos efectores correspondientes.

El carcinoma mamario y/o endometrial en la obesidad

Ya en 1964, De Waard y col. (44) demuestran que el exceso del tejido adiposo –en mujeres menopáusicas con obesidad central– generalmente se relaciona con el riesgo de cáncer mamario, observación aceptada por varios grupos de investigadores (45-60). Se ha demostrado también que las mujeres con obesidad central se asocian con un aumento en la incidencia del carcinoma endometrial, con una mayor concentración plasmática de la T y del E2 “biodisponibles”, mientras que las mujeres con obesidad “baja” muestran sólo un incremento de los valores plasmáticos de la estrona (E1).

Los llamados factores de crecimiento insulín-análogos (IGF-I) e (IGF-II) son péptidos que estructuralmente pueden actuar –junto con la HC– como mediadores para promover la duplicación celular a través de mecanismos autocrinos y paracrinos (61). Los IGFs circulan en el plasma unidos por lo menos a seis proteínas portadoras, codificadas en inglés como IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5 e IGFBP-6. Esta familia incluye además otras proteínas relacionadas, capaces de transportar los IGFs, pero con escasa afinidad (62). Cuando disminuye la concentración de los IGFBPs aumenta la actividad de los IGFs, especialmente a nivel de la mama, endometrio y colon. Pekonen y col. (63) han demostrado que el receptor del IGF-I junto con los correspondientes IGFBPs son más abundantes en la zona tumoral cuando se los compara con zonas “normales” adyacentes a la mama. Finalmente, Lee y col. (64) han demostrado que el E2 y el IGF-I aumentan sinérgicamente la proliferación de las células en el cáncer mamario y Hankinson y col. (65) concluyen que la determinación de los valores circulantes del IGF-I, puede indicar un riesgo de cáncer mamario, especialmente en mujeres premenopáusicas.

La leptina en la obesidad

La leptina, producto del gen *ob* –descrita por Zhang y col. (66) en 1994– es un péptido circulante de 16 kDalton, con control neuronal de la grasa corporal

que se correlaciona positivamente con el grado de obesidad, se expresa en el tejido adiposo y actúa principalmente a nivel cerebral (67) (68). Las células del tejido adiposo blanco son la principal fuente de síntesis de la leptina y de su correspondiente receptor. Su ausencia se considera como la principal causa de la obesidad mórbida.

Se ha demostrado también que los valores circulantes de la leptina son más altos en las mujeres obesas cuando se los compara con grados de obesidad semejantes a los estudiados en hombres. Los niveles circulantes de leptina se correlacionan positivamente con el grado de obesidad (69).

El receptor de la leptina (RL) se expresa especialmente en el núcleo arcuato hipotalámico (70) (71).

El síndrome de Cushing con obesidad –en mujeres y hombres– se expresa con un significativo aumento del cortisol y de la insulina, frecuentemente asociados con valores elevados de la leptina circulante (72). Los hombres con hipogonadismo presentan una elevada concentración de leptina en el plasma, que se normaliza cuando se les administra la T (73-75).

Shina y col. (76) han demostrado un significativo aumento de la leptina circulante “biodisponible” –de alta actividad– en sujetos obesos cuando se los compara con normales. Se ha comprobado también que los valores de la leptina, en pacientes con deficiencia de la HC en ambos sexos, aumentan significativamente y disminuyen luego durante el tratamiento con HC (77) (78). La expresión del gen de la leptina está regulada por una variedad de hormonas y factores de crecimiento, demostrando que el estradiol induce mientras que los andrógenos tienden a inhibir la producción de la leptina (79-81).

Las mujeres mantienen también un nivel de la leptina circulante mayor que el observado en hombres (82-84), aunque está probado que en la menopausia los niveles de la leptina disminuyen, especialmente en mujeres obesas (85). Morberg y col. (86) concluyen que la leptina juega un importante rol a nivel del metabolismo óseo en varones con o sin obesidad.

Recientemente J. Ren (87) considera que la leptina puede –en un rango fisiológico– regular la función cardiovascular, mientras que elevados niveles de esta hormona puede ser un marcador para estimular enfermedades cardiovasculares.

Cowley *et al.* (88) han demostrado que la administración de la leptina en seres humanos con deficiencias de esta hormona, producen una evidente disminución de la obesidad, siendo los núcleos arcuatos hipotalámicos los sitios más importantes de los receptores de la leptina.

CORRESPONDENCIA

Dr. CARLOS L. ENRIORI.
Callao 2050 - 2º “B”.
1024 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Referencias bibliográficas

1. Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 103: 1985; 1073-7.
2. Twombly GH, Bassett M, Meisel D, Levitz M. Estrogen storage in fat. *Amer J Obstet Gynecol* 1967; 99: 785-9.
3. Fehér T, Bodrogi L, Valient K, Ribai Z. Role of human adipose tissue in the production and metabolism of steroid hormones. *Endokrinologie* 1982; 80: 173-80.
4. Enriori PJ, Vico CM, Enriori CL. Concentración, producción y metabolismo de esteroides en el tejido adiposo humano. *Rev Argent Endocrinol Metab* 1994; 31: 139-47.
5. Rebuffé-Scribe M. Steroid hormones and distribution of adipose tissue. *Act Med Scand* 1988; 723 (suppl): 143-61.
6. Siiteri PK, MacDonald PC. The role of extraglandular estrogen in human endocrinology, in *Handbook of Physiology, Section 7*, New York: The American Physiology Society, 1973, pp.615-9.
7. Judd HL, Lucas WB, Yen SSC. Serum 17 β -estradiol and estrone levels in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 272-8.
8. Couzinet B, Meduri G, Lecce MG, Young J, Brailly S, Loosfelt H, et al. The postmenopausal ovary is not a major androgen-producing gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5060-6.
9. Stanik S, Dornfeld LP, Maxwell MH, Viosca SP, Korenman SG. The effect of weight loss on reproductive hormones in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 828-32.
10. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 997-1000.
11. Serdula MK, Ivery D, Coates RJ, Freedman DS, Williamson DF, Byers T. Do obese children become obese adults? A review of the literature. *Prev Med* 1993; 22: 167-77.
12. Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Internat J Obes* 1999; 23: Suppl 8, S1-S107.
13. Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tato L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 71-6.
14. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschar HPF. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1515-20.
15. Mokdad AH, Serdula MK, Dietz WH, Bowman BA, Marks JS, Koplan C. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA* 1999; 282: 1519-22.
16. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS. The continuing epidemics of obesity and diabetes

- in the United States. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 1195-200.
17. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003; 289: 187-93.
 18. Cowley MA, Cone RD, Enriori PJ, Louselles I, Williams SM, Evans AE. Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. *Ann NY Acad Sci* 2003; 994: 175-86.
 19. Prinz PN, Weitzman ED, Cunningham GR, Karacan I. Plasma growth hormone during sleep in young and aged men. *J Gerontol* 1983; 38: 519-24.
 20. de Boer H, Blok GJ, van der Veen EA. 1995 Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16: 63-86.
 21. Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, Elander A, Bjorntorp P, Eden S. Growth hormone inhibits lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 936-41.
 22. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen JS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 382-95.
 23. Jenkins PJ. Growth hormone and exercise. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1999; 50: 683-9.
 24. Zaccaria M, Varnier M, Piazza P, Noventa D, Ermolao A. Blunted growth hormone response to maximal exercise in middle-aged versus young subjects and no effect of endurance training. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2303-7.
 25. Holt RIG, Webb E, Pentecost C, Sönksen PH. Aging and physical fitness are more important than obesity in determining exercise-induced generation of GH. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5715-20.
 26. Pijl H, Langendonk JG, Burggraaf J, Frölich HM, Cohen AF, Veldhuis JD, et al. Altered neuroregulation of GH secretion in visceraally obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5509-15.
 27. Frystyk J, Vestbo E, Skjærbaek C, Mogensen CE, Orskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995; 44 (suppl.10): 37-44.
 28. Klauser R, Prager R, Scherthaner G, Olefsky JM. Contribution of postprandial insulin and glucose to glucose disposal in normal and insulin-resistant obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 758-64.
 29. Scacchi M, Piacelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Internat J Obes* 1999; 23: 260-71.
 30. US Bureau of the Census, Statistical Abstract of the United States, vol. 148th ed., Washington, DC, 1998.
 31. Buckway CK, Guevara-Aguirre J, Pratt KL, Burren CP, Rosenfeld RG. The IGF-I generation test revisited: A marker of GH sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5176-83.
 32. Gruppuso PA. Editorial: The clinical laboratory evaluation of GH responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 466-8.
 33. Mercier-Bodard C, Baulieu EE. Affinité pour l'oestradiol de la protéine plasmatique de liaison de la testostérone. *C R Acad Sci (Paris)* 1968; 267: 804.
 34. Anderson DC. Sex-hormone-binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974; 3: 69-96.
 35. Pardridge WM. Serum bioavailability of sex steroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 259-78.
 36. Enriori CL. La globulina ligadora de andrógenos y estradiol (GLAE): Bioquímica, biorregulación y significación clínica. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 1988; 12: 77-129.
 37. Peiris AN, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissbah AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril* 1989; 52: 69-72.
 38. O'Dea JPK, Wieland RG, Hallberg MC, Llerena LA, Zorn EM, Genuth SM. Effect of dietary weight loss on sex hormone binding, sex steroids and gonadotropins in obese postmenopausal women. *J Lab Clin Metab* 1979; 93: 1004-8.
 39. Barnard ND, Scialli AR, Hurlock D, Bertron P. Diet and sex-hormone binding globulin, dysmenorrhea and premenstrual symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 245-50.
 40. Glass AR, Swerdloff RS, Bray GA, Dahms WT, Atkinson RL. Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in assively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1211-6.
 41. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, Dunn JF. Relationship of sex hormone binding globulin overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. *Int J Obes* 1989; 13: 1-9.
 42. Haffner SM, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. *Int J Obes* 1991; 15: 471-8.
 43. Preziosi P, Barrett-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, et al. Interrelation between plasma sex hormonebinding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 283-7.
 44. De Waard F, Baandersvan Halewijn EA, Huizinga J. The bimodal age distribution of mammary carcinoma. *Cancer* 1964; 17: 141-51.
 45. Nisker JA, Hammond GL, Davidson BJ, Frumar AM, Takaki NK, Judd HL, et al. Serum sex hormone-binding globulin capacity and the percentage of free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 637-42.
 46. Enriori CL, Orsini W, Cremona M del C, Etkin AE, Cardillo RL, Reforzo-Membrives J. Decrease of circulating level of SHBG in postmenopausal obese women as a risk factor in breast cancer: reversible effect of weight loss. *Gynecol Oncol* 1986; 23: 77-86.
 47. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL, Kannel WB, Kreger BE, D'Agostino RB, et al. Body fat distribution and breast cancer in the Framingham Study. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82: 286-90.
 48. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE. Abdominal obesity and breast-cancer risk. *Ann Int Med* 1990; 112: 182-6.
 49. Folsom AR, Kaye SA, Princeas RJ, Potter JD, Gapstur S,

- Wallace RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Amer J Epidemiol* 1990; 131: 794-803.
50. Brunning PF, Bonfrer JMG, Hart AAM, van Noord PAH, van der Hoeven H, Collette HJA, et al. Body measurements, estrogen availability and the risk of human breast cancer: A casecontrol study. *Int J Cancer* 1992; 51: 14-9.
 51. Berstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Endocrinol Rev* 1993; 15: 48-65.
 52. Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnicksen SL, Alford BB. Associations of body fat distribution, circulating sex hormones and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1591-6.
 53. Stoll BA. Breast cancer: the obesity connection. *Br J Cancer* 1994; 69: 799-801.
 54. Schnarr B, Strunz K, Ohsam J, Benner A, Wacker J, Mayer D. Down-regulation of insulin-like growth factor-I receptor and insulin receptor substrate-I expression in advanced 2000 human breast cancer. *Int J Cancer (Pred Oncol)* 89: 506-13.
 55. Enriori CL, Reforzo Membrives J. Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 1-21.
 56. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, Prineas RJ. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Womens' Health Trial Study. *Cancer Res* 1989; 49: 6828-31.
 57. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 473-9.
 58. Austin H, Austin JM, Patridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Res* 1991 51: 568-72.
 59. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J. Upper-body fat distribution and endometrium cancer risk. *JAMA* 1991; 266: 1808-11.
 60. Campagnoli C, Biglia N, Belforte P, Botta D, Pedrini E, Sismondi P. Postmenopausal breast cancer risk: oral estrogen treatment and abdominal obesity induce opposite changes in possibly important biological variables. *Eur J Gynaec Oncol* 1992; 13: 139-54.
 61. Yee D, Paik S, Lebovic GS, Marcuss RR, Favoni RE, Cullen KJ, et al. Analysis of insulin-like growth factor I gene expression in malignancy: evidence for a paracrine role in human breast cancer. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 509-17.
 62. Lee PD, Giudice LC, Conover CA, Powell DR. Insulin-like growth factor binding protein-1: recent finding and new directions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 204: 319-54.
 63. Pekonen F, Nyman T, Ilvesmäkivi V, Partanen S. Insulin-like growth factor binding proteins in human breast cancer tissue. *Cancer Res* 1992; 52: 5204-7.
 64. Lee AV, Jackson JG, Gooch JL, Hilsenbeck SG, Coronado-Heinsohn E, Osborne CK, et al. Enhancement of insulin-like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression in vitro and in vivo. *Mol Endocrinol* 1999; 3: 787-96.
 65. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1999; 351: 1393-6.
 66. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
 67. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104: 531-47.
 68. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-92.
 69. Elmquist JK. Distribution of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 1998; 395: 535-47.
 70. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2771-6.
 71. Enriori PJ, Vico CM, Enriori CL. La leptina en la endocrinología de la obesidad. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1998; 35: 103-15.
 72. Considine RV, Sihna HK, Heiman ML, Kriancinnas A, Stephens TW, Myce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
 73. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Leibel RL. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3647-54.
 74. Widjaja A, Schürmeyer TH, von zur Mühlen A, Brabant G. Determinants of serum leptin levels in Cushing's syndrome. *J G Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 600-3.
 75. Jockenhövel E, Blum WE, Vogel E, Englaro P, Müller-Wieland D, Reinwein D, et al. Testosterone substitution normalized elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2510-3.
 76. Sinha MK, Opentanova L, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996; 98: 1277-82.
 77. Marzullo P, Buckway C, Pratt KL, Colao A, Guevara-Aguirre J, Rosenfeld RG. Leptin concentrations in GH deficiency: the effects of GH insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 540-5.
 78. Randeve HS, Murray RD, Lewandowski KC, O'Callaghan CJ, Horn R, O'Hare P, et al. Differential effects of GH replacement on the components of the leptin system in GH-deficient individual. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 798-804.
 79. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T,

- Ohtani K, Sato N, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285-92.
80. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3243-6.
81. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 1998; 49: 551-67.
82. Moschos S, Chan JL, Mantzoros ChS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77: 433-44.
83. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 579-84.
84. Maffei M, Halaas J, Ravussin J, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1: 1155-61.
85. Shimizu H, Shimomura Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285-92.
86. Morberg CM, Tetens I, Blank E, Toubro S, Soerensen T, Pedersen O, Astrup A. Leptin and bone mineral density: A cross-sectional study in obese and non obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5795-800.
87. Ren J. Leptin and hyperleptinemia –from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004, 181: 1-10.
88. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdán MC, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001: 480-4.

Aceptado para su publicación el 30 de marzo de 2004