

Función endocrina en la obesidad

Endocrine function in obesity

Paula Álvarez-Castro^a, Susana Sangiao-Alvarellos^{b, c}, Iria Brandón-Sandá^b,
Fernando Cordido^{b, c}

^a Servicio de Endocrinología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario A Coruña, A Coruña, España

^c Departamento de Medicina, Universidad de A Coruña, A Coruña, España

Resumen

La obesidad se asocia con importantes anomalías en la función endocrina. La hiper insulinemia y la resistencia a la insulina son las dos alteraciones mejor conocidas, aunque sus mecanismos y su significado clínico no están claros. El tejido adiposo se considera un órgano endocrino con secreción hormonal; el aumento en la secreción de leptina, una señal de saciedad, por el adipocito es una alteración característica. En la obesidad hay una disminución en la secreción de hormona de crecimiento; esta alteración en la función somatotropa de la obesidad es funcional y se puede revertir en determinadas circunstancias. El mecanismo fisiopatológico responsable de la hiposecreción de GH en la obesidad es probablemente multifactorial. Existen muchos datos que sugieren que un estado crónico de hipersecreción de somatostatina resulta en una inhibición de la liberación de GH; el aumento de los ácidos grasos libres probablemente contribuye a esta alteración, así como un déficit en la secreción de ghrelina. En mujeres, la obesidad abdominal se asocia a hiperandrogenismo y a niveles disminuidos de proteína transportadora de hormonas sexuales. Los hombres obesos tienen niveles de testosterona y concentraciones de gonadotropinas disminuidos, especialmente en los casos de obesidad mórbida. La obesidad se asocia con un aumento en la tasa de producción de cortisol, que se compensa con un aumento del aclaramiento del mismo, lo cual resulta en niveles plasmáticos de cortisol libre que no se modifican con el aumento del peso corporal. Ghrelina es el único factor orexígeno circulante conocido y se ha visto que se encuentra disminuido en humanos obesos. En la obesidad hay también una tendencia a aumentar las concentraciones de TSH y T3 libre.

Abstract

Obesity is associated to significant disturbances in endocrine function. Hyper insulinemia and insulin resistance are the best known changes in obesity, but their mechanisms and clinical significance are not clearly established. Adipose tissue is considered to be a hormone-secreting endocrine organ; and increased leptin secretion from the adipocyte, a satiety signal, is a well-established endocrine change in obesity. In obesity there is a decreased GH secretion. Impairment of somatotrophic function in obesity is functional and may be reversed in certain circumstances. The pathophysiological mechanism responsible for low GH secretion in obesity is probably multifactorial. There are many data suggesting that a chronic state of somatostatin hypersecretion results in inhibition of GH release. Increased FFA levels, as well as a deficient ghrelin secretion, probably contribute to the impaired GH secretion. In women, abdominal obesity is associated to hyperandrogenism and low sex hormone-binding globulin levels. Obese men, particularly those with morbid obesity, have decreased testosterone and gonadotropin levels. Obesity is associated to an increased cortisol production rate, which is compensated for by a higher cortisol clearance, resulting in plasma free cortisol levels that do not change when body weight increases. Ghrelin is the only known circulating orexigenic factor, and has been found to be decreased in obese people. In obesity there is also a trend to increased TSH and free T3 levels.

Palabras clave

Endocrinología; Hormonas; Obesidad

Keywords

Endocrinology; Hormones; Obesity

Introducción

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal. Su manejo clínico es complejo y frecuentemente con pobres resultados¹. La obesidad abdominal, u obesidad central, refleja la cantidad de grasa visceral y se relaciona de manera directa con la resistencia a la insulina y los eventos cardiovasculares.

Hay una epidemia de sobrepeso y obesidad en todo el mundo. La prevalencia de exceso de peso está creciendo rápidamente a lo largo de EE.UU. y alrededor del 65% de la población adulta tiene sobrepeso u obesidad². Si comparamos el periodo 1976-1980³ con 1999-2000², la prevalencia de sobrepeso ha aumentado en un 40% (del 46 al 64,5%) y la prevalencia de obesidad se ha incrementado en un 110% (del 14,5 al 30,5%). España no es ajena a esta epidemia y la prevalencia de obesidad y sobrepeso en nuestro medio ha aumentado de forma dramática⁴, siendo en algunos estudios la prevalencia de exceso de peso (obesidad más sobrepeso) de alrededor del 65% y de obesidad del 25%⁵.

La obesidad es una enfermedad crónica al igual que la hipertensión o la diabetes. La etiología de la obesidad es un desequilibrio entre la energía que se obtiene con la ingesta y la que se consume. El exceso de energía se almacena en forma de grasa corporal en los adipocitos que crecen y/o aumentan en número. Esta hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos es la lesión patológica característica de la obesidad. El aumento en el tejido adiposo produce los problemas clínicos asociados con la obesidad, bien por el peso de la masa de la grasa extra o bien por el aumento de secreción de ácidos grasos libres, numerosos péptidos y otras adipoquinas por los adipocitos hipertrofiados. La obesidad y el sobrepeso asocian una serie de alteraciones endocrinas y metabólicas (tabla 1). La mayoría de los cambios se piensa que son secundarios a la obesidad, ya que se pueden inducir con la sobrealimentación y se eliminan con la pérdida de peso. La obesidad se acompaña de modificaciones en los niveles plasmáticos de determinadas hormonas y en cambios en sus patrones de secreción y/o aclaramiento. Algunas de estas alteraciones son secundarias a la obesidad mientras que otras podrían desempeñar un papel en su patogenia.

Tabla 1. Principales cambios endocrinológicos en la obesidad

GLÁNDULA ENDOCRINA	ALTERACIÓN HORMONAL
1) Páncreas endocrino	Hiperinsulinemia
2) Tejido adiposo	Hiperleptinemia Descenso de adiponectina
3) Hipófisis	Disminución de GH basal y estimulada Disminución de respuesta a estímulos de prolactina
4) Gónadas	Mujer: descenso de SHBG. Aumento de estradiol libre y testosterona libre Hombre: descenso de SHBG. Descenso de testosterona total y libre
5) Suprarrenales	Aumento de cortisol libre urinario y cortisol plasmático normal
6) Hormonas gastrointestinales	Descenso de ghrelina
7) Tiroides	Aumento de TSH y T3 libre

Páncreas endocrino

La alteración endocrinológica más característica de la obesidad es el incremento en la secreción de insulina. Las personas obesas tienen concentraciones de insulina aumentadas. La secreción de insulina basal e integrada de 24 horas es tres o cuatro veces mayor en sujetos obesos que en controles delgados⁶. Tanto la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2 se asocian a resistencia a la insulina⁷, pero la mayoría de los sujetos obesos insulinoresistentes no desarrollan hiperglucemia. Para que la obesidad y la resistencia a la insulina se asocien con la diabetes tipo 2, la célula beta pancreática tiene que ser incapaz de compensar la disminución en la sensibilidad a la insulina⁷.

El tejido adiposo modula el metabolismo liberando ácidos grasos libres y glicerol, hormonas como leptina, adiponectina y citoquinas proinflamatorias como TNF alfa, o interleuquina 6. La liberación de ácidos grasos no esterificados es el factor aislado más importante que modula la sensibilidad a la insulina. El aumento de los niveles de ácidos grasos no esterificados (NEFA) se observan en la obesidad y la diabetes tipo 2, y se asocian con la resistencia a la insulina que vemos en ambas⁷.

La distribución de la grasa corporal es en sí misma un determinante de la sensibilidad a la insulina⁷. Individuos delgados con una distribución de la grasa periférica tienen mayor sensibilidad a la insulina que individuos delgados con una distribución de la grasa central. La grasa intraabdominal y subcutánea también son diferentes. La grasa intraabdominal es más lipolítica que la subcutánea y es menos sensible al efecto antilipolítico de la insulina⁸. Esta diferencia en las características de los adipocitos, junto con la proximidad al hígado de los depósitos de grasa intraabdominal hace probablemente que este órgano resulte más expuesto a los NEFA que los tejidos periféricos.

La sensibilidad a la insulina regula a la vez la función de la célula beta, que está casi siempre disminuida en la obesidad. Los NEFAS son importantes para el normal funcionamiento de la célula beta y potencian la liberación de insulina en respuesta a glucosa y a otros secretagogos. La elevación crónica de la glucosa plasmática y de los NEFA es deletérea para la célula beta, y se denomina glucolipotoxicidad⁷.

En resumen, en la obesidad es común el hiperinsulinismo, y la resistencia a la insulina es característica cuando existe una gran ganancia ponderal.

Tejido adiposo

La identificación y caracterización de la leptina en 1994 estableció firmemente al tejido adiposo como un órgano endocrino⁹. Se sabe que el tejido adiposo expresa y secreta una variedad de péptidos bioactivos, conocidos como adipoquinas, que actúan tanto a nivel local (autocrino/paracrino) como sistémico (endocrino). La importante función endocrina del tejido adiposo se enfatiza por los efectos adversos que tienen tanto el exceso como la deficiencia de tejido adiposo. El exceso u obesidad, especialmente en el compartimento visceral, se asocia con resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipemia, hipertensión arterial y estados protrombóticos y proinflamatorios. La prevalencia de obesidad y estas morbilidades asociadas, conocido como síndrome metabólico, ha alcanzado proporciones epidémicas. Es interesante que el déficit de tejido adiposo, conocido como lipodistrofia, también se asocia con características del síndrome metabólico tanto en humanos como en roedores. De las proteínas segregadas por el tejido adiposo, la mejor caracterizada es la leptina^{10 and 11}.

Leptina (cuyo nombre deriva del griego leptos, que significa delgado) es un polipéptido de 16 kDa que contiene 167 aminoácidos con homología estructural a las citoquinas. En 1994 fue identificado el gen de la leptina⁹ y su receptor en 1995¹². Los adipocitos segregan leptina en proporción directa a la masa adiposa y al estado nutricional, y esta secreción es mayor desde la

masa grasa subcutánea en relación con la de la masa grasa visceral. La secreción de leptina por gramo de tejido adiposo es dos veces mayor en obesos que en delgados.

Aunque inicialmente se veía como una hormona antiobesidad, el principal papel de la leptina es servir como señal metabólica de suficiencia energética más que de exceso. Los niveles de leptina descienden rápidamente con la restricción calórica y la pérdida de peso. Este descenso se asocia con respuestas fisiológicas de adaptación al hambre, que incluyen aumento del apetito y descenso del gasto energético. Estas mismas respuestas se observan en ratones y humanos leptin-deficientes a pesar de obesidad masiva. Además, estas respuestas se corrigen con la administración de dosis bajas de leptina. Por otro lado, las formas comunes de obesidad se caracterizan por niveles elevados de leptina circulante. Los mecanismos de resistencia a la leptina son desconocidos pero pueden resultar de defectos en la señal o el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica¹⁰. En humanos, las mutaciones de la leptina o de su receptor son extremadamente raras¹³.

Las personas obesas parece que son resistentes o insensibles a la leptina pues a pesar de la presencia de niveles elevados de leptina, que deberían reducir la ingesta de comida y grasa corporal, continúan manteniendo niveles elevados de grasa corporal.

Otras hormonas que son segregadas por el tejido adiposo con importantes efectos metabólicos son la adiponectina, la resistina, el TNF α , la interleuquina-6 (IL-6), proteínas del sistema renina-angiotensina, la adiposina, la proteína estimulante de la acilación (ASP) y la macrophages and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1).

La adiponectina se segrega exclusivamente del tejido adiposo y es una proteína abundante en plasma. Con la excepción de casos de severa desnutrición y en el recién nacido, hay una fuerte correlación negativa entre las concentraciones plasmáticas de adiponectina en humanos y la masa grasa¹³. Los niveles de adiponectina están disminuidos en la obesidad mientras que la pérdida de peso los aumenta. Se ha visto que la adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina en modelos de obesidad genética o inducida por la dieta¹³.

La hormona peptídica resistina (o FIZZ3) se identificó inicialmente como producida exclusivamente por el adipocito y se ha visto que juega un papel importante en la resistencia a la insulina inducida por la obesidad¹⁴. La resistina se expresa en los adipocitos de los roedores¹⁴ y en los macrófagos de los humanos. Sus niveles aumentan con la ingesta y en la obesidad y disminuyen con los ligandos PPAR γ ¹⁵.

La proteína enlazante del retinol-4 (RBP4) es una proteína de 21 kDa que fue descrita por primera vez como una adipoquina por Kahn et al¹⁶. RBP4 se ha visto que produce resistencia a la insulina alterando la señal de la insulina en el músculo¹⁶ y los adipocitos¹⁷.

Hipófisis

En la obesidad, la alteración más clara en el sistema hipotálamo-hipofisario se relaciona con la hormona de crecimiento (GH). La secreción de hormona de crecimiento depende fundamentalmente de la interacción entre GHRH y somatostatina. Ghrelina, el ligando endógeno del receptor de los secretagogos de GH, probablemente desempeña también un papel¹⁸. Además, numerosos neurotransmisores, hormonas periféricas y señales metabólicas influyen en la secreción de GH¹⁹.

En la obesidad hay una disminución en la secreción de GH. Tanto en niños como en adultos, a mayor índice de masa corporal, menor respuesta secretora de GH ante diferentes estímulos secretores²⁰, incluyendo la respuesta a GHRH²¹. Se ha visto que por cada unidad que aumente el IMC a una determinada edad se disminuye la secreción de GH hasta en un 6%. Este déficit relativo de GH en la obesidad puede contribuir al mantenimiento de la misma. Aparentemente todos los defectos en el eje GH-IGF1 en la obesidad son reversibles con la pérdida de peso, bien inducida por la dieta, bien a través de cirugía²². Cuando los sujetos obesos son tratados con GHRH y

GHRP-6 a dosis altas, se produce un pico medio de respuesta de GH de 40 µg/L, una respuesta masiva para los obesos²⁰. El hecho de que las somatotropas, que han estado en un descanso funcional durante años o décadas de obesidad, respondan a esos estímulos combinados indica una función hormonal trófica hipotalámica normal y que las somatotropas no se vuelven atroficas en la obesidad²⁰. La causa principal de la alteración en la secreción de GH en la obesidad puede ser una alteración en el hipotálamo, una función hipofisaria anormal o una perturbación en las señales periféricas que actúan a nivel hipofisario o hipotalámico.

En las personas obesas, la secreción de GH inducida por la administración exógena de ambos GHRH o GHRP-6 está bloqueada, descartando un déficit secretor de GHRH endógenos o del ligando natural del receptor de secretagogos de GH como factores causantes.

Los niveles elevados de insulina reducen la liberación de GH y la hiperinsulinemia que se encuentra con frecuencia en la obesidad se puede relacionar con esta alteración en la secreción de GH^{22 and 23}.

La administración de una dosis baja de IGF-1 recombinante (rhIGF1) inhibe la respuesta de las somatotropas a GHRH tanto en obesos como en sujetos normales, indicando que la sensibilidad de las somatotropas al efecto inhibitorio del rhIGF1 se encuentra intacto en la obesidad, esto hace menos probable que la hiposecreción de GH de la obesidad sea debida a una inhibición de las somatotropas mayor de lo normal inducida por IGF-1 circulante.

Hay datos que sugieren que la disminución en la secreción de GH de la obesidad no se relaciona con los niveles elevados de leptina de la misma²⁴.

La reducción de los ácidos grasos libres (FFA) con acipimox, un fármaco que disminuye los lípidos con mínimos efectos secundarios, aumenta de manera notable la secreción de GH inducida por piridostigmina, GHRH y GHRH + GHRP-6, restaurando el nivel de esta secreción a un 50-70% del normal²⁵. Éstos y otros resultados nos indican que los niveles elevados de FFA juegan un papel importante en la disminución de GH en la obesidad y sugieren que el tratamiento con inhibidores de la lipólisis podría ser útil para restaurar la función somatotropa²⁵. Por otro lado, la arginina y la piridostigmina, un fármaco que reduce el tono somatostatinérgico, aumentan la secreción de GH inducida por GHRH en sujetos obesos²¹. Esto unido a la secreción de GH casi normal en respuesta a hipoglucemia en obesos, sugiere que un aumento del tono somatostatinérgico puede parcialmente explicar la alteración en la función de las somatotropas en la obesidad. Aunque en la obesidad, el mecanismo responsable de la hiposecreción de GH sea probablemente multifactorial²⁶, hemos visto que en sujetos obesos, la ghrelina es el estímulo secretorio de GH más potente hasta la fecha y que tras la administración combinada de ghrelina y GHRH se produce una secreción masiva de GH (fig. 1).

La persistencia de una respuesta más baja que en normales tras la administración de ghrelina solo o combinado con GHRH sugiere la existencia de otro defecto implicado en la alteración de la secreción de GH que existe en la obesidad. La secreción masiva de GH tras la administración de GHRH y ghrelina no se había observado con ningún estímulo previamente indicando claramente que la alteración en la secreción de GH en la obesidad es un estado funcional y potencialmente reversible y sugieren que la disminución en la secreción de ghrelina podría ser responsable al menos en parte de la hiposecreción de GH en la obesidad. Los niveles plasmáticos de ghrelina se encuentran disminuidos en los humanos obesos si se compara con los normales²⁷.

Los secretagogos de GH (GHS) sintéticos se pueden considerar análogos de la ghrelina²⁸ aunque todas las acciones conocidas hasta la fecha de estos compuestos no se pueden transferir de forma automática a la ghrelina. Nuestros resultados en obesos están de acuerdo con la evidencia de que los GHS producen una liberación de GH mayor que GHRH²⁹. Nosotros hemos estudiado anteriormente la secreción de GH en obesos tras estímulo con el GHS sintético, GHRP-6, aunque existen importantes diferencias metodológicas entre ambos estudios, la respuesta de obesos a ghrelina fue mayor que la respuesta al secretagogo sintético GHRP6 tanto solo como en combinación con GHRH. Estos resultados sugieren que la ghrelina es un estímulo liberador de GH más potente que los GHS sintéticos. Como ya se suponía anteriormente, en base a los resultados de

los GHS sintéticos²⁰, los efectos aditivos entre la ghrelina y GHRH indican que dichos péptidos actúan, al menos parcialmente, por mecanismos de acción diferentes.

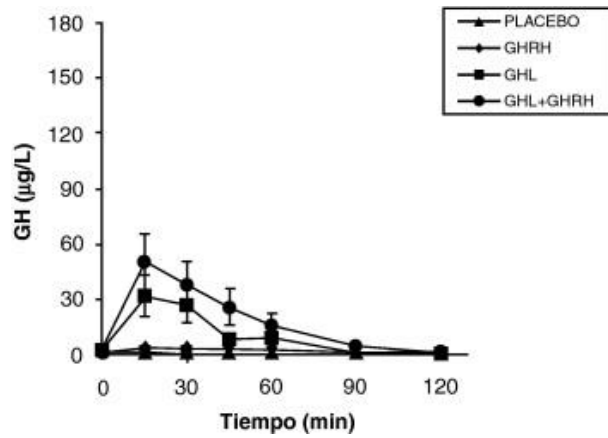


Figura 1. Niveles de GH ($\mu\text{g/L}$) media \pm EE tras la administración de GHRH, ghrelina (GHL) o GHL + GHRH en pacientes obesos.

En resumen, en la obesidad existe una disminución en la secreción de hormona de crecimiento, la alteración de la función somatotropa en la obesidad es funcional y se puede revertir en diferentes situaciones. El mecanismo fisiopatológico responsable de esta hiposecreción de GH en la obesidad es probablemente multifactorial, la hipersecreción crónica de somatostatina, la elevación de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y la disminución de ghrelina juegan un papel fundamental y, posiblemente, coexista alguna alteración menor en las células somatotropas (fig. 2).

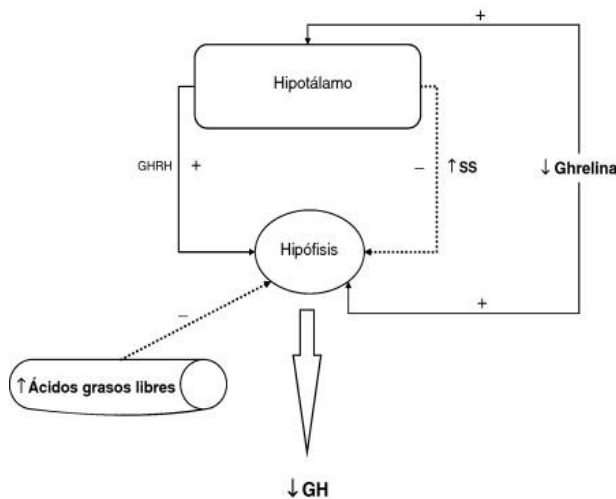


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos del hiposomatotropismo de la obesidad.

Para el diagnóstico del déficit de GH del adulto se necesitan test de estímulo. La hipoglucemia insulínica (ITT) es el test de elección para el diagnóstico del GHD del adulto. La ITT es una prueba potencialmente peligrosa, además está contraindicada en muchas situaciones clínicas comunes en las que se puede sospechar un déficit de GH como puede ser cardiopatía isquémica, epilepsia y edad avanzada.

La obesidad es probablemente el mayor factor de confusión para el diagnóstico del déficit de GH del adulto, se sabe que la alteración en la secreción de GH en la obesidad es paralela a las alteraciones en la composición corporal como aumento de la grasa visceral, disminución de masa magra y de densidad mineral ósea. Hemos estudiado la respuesta de pacientes obesos normales y comparados con la respuesta de pacientes obesos con hipopituitarismo, ante diferentes estímulos³⁰. La respuesta en ambos pacientes tras la administración de GHRH es similar. Sin embargo, la respuesta de GH tras la administración de GHRH y acipimox está marcadamente disminuida en adultos obesos con hipopituitarismo comparado con obesos normales. Con estos resultados se puede concluir que la secreción de GH tras GHRH y acipimox está disminuida en adultos obesos con hipopituitarismo comparado con obesos normales, la prueba de GHRH y acipimox es segura y no tiene efectos secundarios por lo que se podría utilizar para el diagnóstico del déficit de GH del adulto²¹. Tras la administración de GHRH+GHRP-6 la respuesta máxima encontrada en pacientes con hipopituitarismo fue menor que la respuesta mínima en pacientes normales y en obesos. Sin embargo, tras ITT, GHRH o GHRH + acipimox la respuesta máxima en hipopituitarismo fue menor que la mínima respuesta en sujetos normales pero mayor que la mínima respuesta en obesos. Hemos encontrado también que el diferencial entre sujetos normales u obesos e hipopituitarios para GHRH + GHRP-6 fue mayor que para ITT, GHRH o GHRH+acipimox³⁰ (fig. 3). Con estos estudios hemos demostrado que la administración de ambos acipimox o GHRP6 revierte el hiposomatotropismo funcional de la obesidad tras GHRH pero no son capaces de revertir el hiposomatotropismo orgánico del hipopituitarismo. La administración combinada de GHRH y GHRP6 es la prueba que mejor diferencia ambas situaciones, sin los efectos secundarios de la hipoglucemia insulínica³⁰.

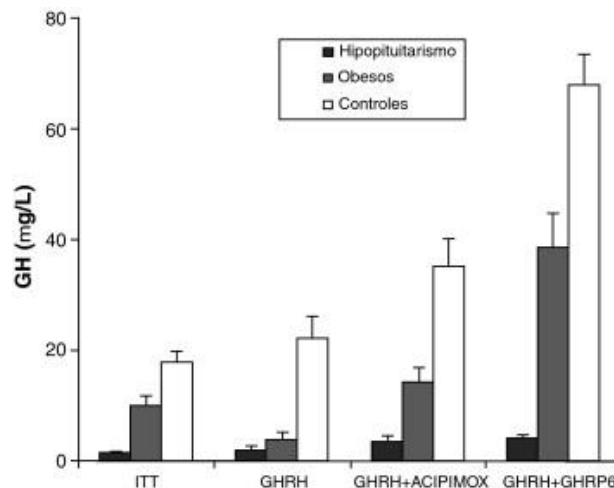


Figura 3. Niveles de GH ($\mu\text{g/L}$) (media \pm EE) plasmática tras hipoglucemia insulínica (ITT), GHRH, GHRH+acipimox y GHRH+GHRP6 en pacientes con hipopituitarismo (□, HIPO), pacientes obesos (■) y controles normales (▒).

Gónadas

Ovario

La obesidad en las mujeres se manifiesta como una serie de condiciones que preceden unas anomalías metabólicas como prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular³¹. Éstas incluyen menarquia temprana, infertilidad y síndrome de ovario poliquístico (PCOS). Por otro lado, al final de la vida reproductiva de la mujer, el cese de la función ovárica, se asocia también con el desarrollo de obesidad, pues la menopausia precipita la ganancia de peso abdominal y se asocia con numerosas consecuencias metabólicas adversas.

En las mujeres, la obesidad se asocia con importantes alteraciones en los niveles de esteroides plasmáticos. La tasa de producción de testosterona, dihidrotestosterona y androstendiona se encuentra elevada en mujeres obesas mórbidas. La distribución corporal de la masa grasa es otro factor importante. La producción de hormonas sexuales y el metabolismo es diferente en obesas mórbidas con diferentes fenotipos. Mujeres con obesidad abdominal tienen una tasa de producción de andrógenos elevada y niveles mayores de testosterona libre y estradiol libre mientras que las mujeres con distribución glúteo-femoral de la grasa producen gran cantidad de estrona debido a la aromatización periférica de los estrógenos. Otros estudios han encontrado que en mujeres obesas premenopáusicas, un aumento de la grasa visceral se asociaba de manera significativa con niveles disminuidos de proteína enlazante de hormonas sexuales (SHBG) y el ratio 17 beta estradiol/testosterona libre y con niveles elevados de testosterona libre, después de ajustarlo por edad y por masa grasa total. En mujeres, la pérdida de grasa visceral se asocia con aumento en los niveles de SHBG y del ratio 17 beta estradiol/testosterona libre independientemente de la cantidad total de grasa perdida³². PCOS es la alteración ovárica más frecuente en mujeres premenopausicas y la obesidad es un hecho común en esta endocrinopatía. Dependiendo de la población estudiada, un 20-69% de las mujeres con PCOS son obesas (IMC>30) e independientemente de la obesidad, la mujeres con PCOS tienen un aumento de la acumulación de grasa a nivel intraabdominal.

Tras la menopausia, la dramática caída en los niveles de estrógenos junto con el relativo hiperandrogenismo contribuye a la ganancia de peso y al cambio en la distribución del tejido adiposo.

Testículo

La obesidad en los hombres se asocia con una reducción en la testosterona total y en los niveles de SHBG^{33 and 34}. En el Massachusetts Male Ageing Study, los hombres que eran obesos al inicio y durante el seguimiento, bien medidos por IMC o bien por obesidad central (circunferencia de la cintura o índice cintura-cadera), tenían un mayor descenso en la testosterona total, libre y en la SHBG comparado con los hombres que nunca se habían clasificado como obesos³⁵. Los factores patogénicos que se relacionan con esta reducción en los niveles de testosterona en la obesidad son la disminución de la capacidad de unión de la SHBG, la reducción en la amplitud de los pulsos de LH y la hiperestrogenemia.

La evaluación del perfil de hormonas sexuales en sujetos obesos muestra como los niveles de testosterona plasmática están disminuidos de manera moderada o masiva en hombres obesos a pesar de la reducción en las concentraciones de SHBG³⁶. Se ha encontrado que el descenso de los andrógenos en los hombres obesos representa un continuo observable a cualquier grado de obesidad. Hay una relación inversamente proporcional entre la testosterona total plasmática, la testosterona libre y la SHBG con la masa grasa visceral. Isidori et al³⁷ examinaron la relación entre las concentraciones de leptina y los niveles de hormonas sexuales en hombres adultos y encontraron que la leptina circulante se correlaciona con la testosterona total y libre incluso tras ajustarla con la SHBG, LH y estradiol y que la leptina era el mejor predictor hormonal de niveles de andrógenos disminuidos en hombres obesos.

La prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad y está independientemente asociado a niveles menores de andrógenos y niveles mayores de estrógenos³⁸. En modelos multivariable, la edad, la circunferencia de la cintura y el estado de salud se asocian con niveles de andrógenos bajos y con deficiencia de andrógenos sintomática, y de todas las variables, la circunferencia de la cintura es el factor asociado más importante³⁹.

Glándula suprarrenal

Dada la relación entre obesidad, distribución de grasa central e hipercortisolemia (síndrome de Cushing), muchos estudios ha intentado determinar si el cortisol juega un papel en el desarrollo de obesidad en la población general, en la distribución central de la grasa en hombres y mujeres, y en los cambios en la composición corporal que se producen con la edad. En mujeres obesas con distribución abdominal de la grasa los niveles del cortisol libre urinario (por gramo de creatinina) se encuentran significativamente aumentados en comparación con las mujeres con una distribución periférica de la grasa o en controles normales. Los niveles basales de cortisol y ACTH aumentan significativamente tras la administración de CRF en todos los grupos pero este aumento es significativamente mayor en mujeres con obesidad abdominal que en mujeres con distribución periférica de la grasa o controles normales. Estos resultados, por tanto, sugieren que las mujeres obesas con distribución abdominal de la grasa tienen una hiperactividad del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal (HHA)⁴⁰.

Aunque de manera general se asume que los niveles plasmáticos de cortisol son normales en el síndrome metabólico y en la obesidad, existen respuestas dinámicas de cortisol exageradas⁴¹. En particular, la obesidad abdominal se asocia con un aumento en la excreción de cortisol libre urinario y aumento en las tasas de producción de cortisol total⁴². Estos datos sugieren que en la obesidad se producen pequeñas alteraciones en el mecanismo de retroalimentación, en el feedback inhibitorio del eje HHA y una alteración en el aclaramiento periférico a nivel hepático, con mínimas diferencias entre las manifestaciones del síndrome metabólico. Indicándonos que una producción excesiva de cortisol podría contribuir al desarrollo de la obesidad, sin embargo, no hay evidencia suficiente para afirmar de forma concluyente que un aumento en la secreción de cortisol es la causa del depósito excesivo de tejido adiposo en humanos. La secreción de cortisol en la obesidad se ha cuantificado por diferentes métodos, incluyendo dilución isotópica, medidas del cortisol libre en orina y los metabolitos C21. Estos estudios han demostrado de manera invariable aumento en la producción de cortisol en la obesidad⁴³. Estudios recientes han encontrado aumentos similares en la producción de cortisol en obesas con síndrome de ovario poliquístico y obesas normales controles⁴⁴.

La conversión local de cortisona a cortisol por la 11 beta hidroesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1) se ha relacionado de manera importante con la activación local del receptor de glucocorticoides, lo cual ofrece una explicación al paralelismo entre la obesidad idiopática y cushingoide. En humanos, la actividad del RNAm 11 β -HSD1 está aumentada en el tejido adiposo subcutáneo abdominal de los sujetos obesos tanto in vivo como in vitro, en la mayoría de los estudios⁴⁵. Hay estudios que sugieren que en algunos casos los niveles de 11 β -HSD1mRNA están también aumentados en el tejido adiposo omental visceral de mujeres obesas y es un fuerte predictor del tamaño de la célula adiposa en este depósito de grasa visceral⁴⁶. En obesos con síndrome metabólico se ha descrito un aumento en la producción hepática de cortisol no acompañado de hipercortisolismo sistémico pues se compensa con un aumento del catabolismo hepático del cortisol y una menor actividad del eje corticoadrenal⁴⁷.

Hormonas gastrointestinales

La ghrelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos, producida predominantemente en el estómago y su estructura tiene una cadena de ácido graso en el tercer aminoácido del extremo N-terminal que es esencial para algunas de sus acciones biológicas, entre ellas su potente actividad estimuladora sobre la célula somatotropa. Estimula la secreción de hormona de crecimiento actuando directamente a nivel hipofisario a través del receptor de los secretagogos de GH^{20 and 29}.

Además de estimular la secreción de GH, ghrelina tienen otras acciones endocrinas y no endocrinas como estimular la secreción lactotropa y corticotropa, inhibe el eje gonadal, estimula el apetito y el balance energético positivo, controla la motilidad gástrica y la secreción ácida, actúa en la función pancreática tanto endocrina como exocrina, tiene acciones cardiovasculares, influye en el comportamiento y el sueño y modula la proliferación celular y del sistema inmune. Las células X/A de las glándulas oxínticas del estómago son la fuente principal de la ghrelina circulante. En el intestino delgado también se sintetiza ghrelina aunque en menor medida, siendo la cantidad de ghrelina producida menor a medida que aumenta la distancia del píloro.

La forma activa de ghrelina parece que necesita el ácido graso en el tercer aminoácido del extremo N terminal para sus acciones endocrinológicas, la forma no acilada no posee actividad endocrina²⁸, sin embargo, no es biológicamente inactiva pues comparte con la forma acilada efectos antiproliferativos en líneas celulares cancerígenas de próstata, tiene efecto inotrópico negativo en el músculo papilar cardíaco y estimula la adipogénesis en la médula ósea, aunque los mecanismos de transducción de estos efectos precisan ser estudiados. Ghrelina parece tener un papel en la respuesta metabólica y neuroendocrina a la ingesta de comida. Sus niveles circulantes se encuentran elevados en la anorexia y la caquexia y disminuidos en la obesidad^{48 and 49} y los niveles plasmáticos de ghrelina se relacionan inversamente con el índice de masa corporal, la masa grasa corporal, los niveles de leptina plasmáticos y con los niveles de glucosa e insulina⁵⁰.

Hay diferentes estudios que sugieren la importancia de ghrelina en la alimentación y el control del peso. El receptor de los secretagogos de GH (GHS-R1a) en el núcleo arcuato está implicado en la regulación de la secreción de GH, la ingesta de comida y la adiposidad⁵¹. Los niveles circulantes de ghrelina aumentan con el ayuno y descienden tras la ingesta de nutrientes tanto en ratones como en humanos^{52 and 53}. Cummings et al⁵³ demostraron picos preprandiales con supresión posprandial de los niveles de ghrelina en humanos al inicio de la ingesta voluntaria de alimentos. Estos datos sugieren que ghrelina juega un papel en el inicio de la ingesta⁵³. Diversas evidencias sugieren un papel de ghrelina en la regulación a largo plazo del peso corporal y de la homeostasis energética. En humanos los niveles circulantes de ghrelina se correlacionan de manera inversa con el grado de adiposidad, con niveles menores en sujetos obesos y niveles elevados en condiciones como la anorexia nerviosa, enfermedades malignas o la caquexia asociada al fallo cardíaco crónico^{48 and 49}. Los niveles de ghrelina aumentan tras la pérdida ponderal conseguida tanto con dieta solo como con una combinación de dieta y ejercicio y están suprimidos con la sobrealimentación y en el tratamiento de la anorexia nerviosa⁵⁴. La ghrelina circulante en ayunas y tras la ingesta se encuentra alterada en la insuficiencia hepática y se recupera después del trasplante^{55 and 56}. La neutralización de los niveles circulantes de ghrelina altera la recuperación del peso en el modelo animal⁵⁷.

Los niveles plasmáticos circulantes de ghrelina aumentan antes de una comida y descienden tras la ingesta de nutrientes (fig. 4). La distensión gástrica que se produce con la infusión de agua en el estómago no produce reducción en los niveles de ghrelina, sin embargo, la ingesta de fibra no nutritiva sí que disminuye los niveles de ghrelina. Se ha demostrado que los sujetos obesos no presentan el descenso en los niveles plasmáticos de ghrelina que se observan tras la ingesta de comida en los delgados⁵⁸. Aunque los obesos con síndrome de Prader-Willi, que se caracteriza por hiperfagia y obesidad, presentan niveles elevados de ghrelina, la concentración de ghrelina en ayuno en la mayoría de los sujetos obesos es menor que en los voluntarios con peso normal^{59, 60 and 61}. La resistencia a la insulina se ha postulado como implicada en estos niveles menores de ghrelina en los obesos. El aumento en los niveles plasmáticos de ghrelina con la pérdida de peso inducida por la dieta es consistente con la hipótesis de que ghrelina juega un papel en la regulación del peso corporal a largo plazo en humanos. El bypass gástrico está asociado con niveles de ghrelina marcadamente suprimidos, lo cual probablemente contribuye al efecto reductor de peso de dicho procedimiento⁶². En resumen en la obesidad la ghrelina, la única hormona circulante orexigénica, está disminuida.

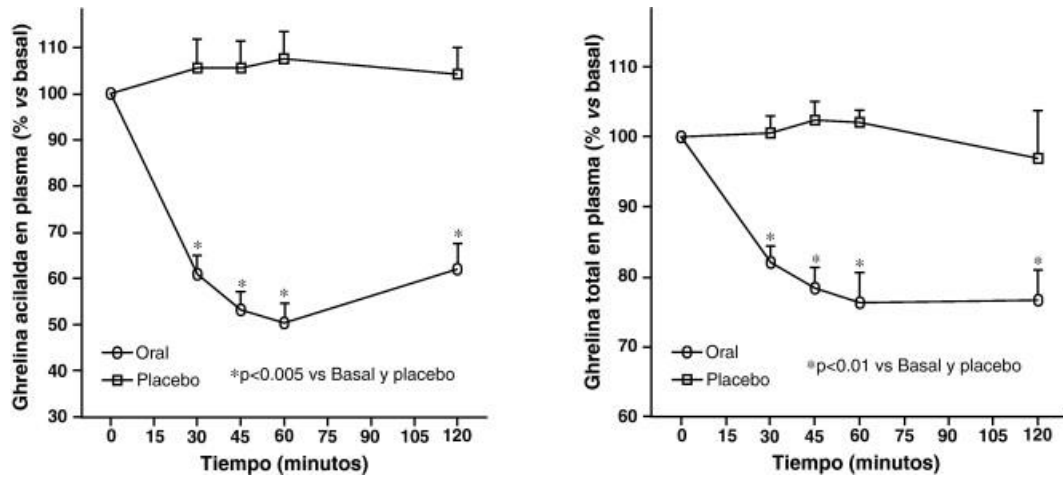


Figura 4. Niveles plasmáticos circulantes de ghrelina acilada y total tras la ingesta de comida o placebo en sujetos normales.

El péptido YY (PYY) es un péptido de 36 aminoácidos. PYY se sintetiza y se libera a la circulación por células enteroendocrinas especializadas denominadas células L que se localizan predominantemente en el tracto gastrointestinal distal. Se han descrito dos formas principales de PYY, PYY1-36 y PYY3-36. Los niveles circulantes de PYY aumentan en respuesta a la ingesta de nutrientes, con la carga calórica, la consistencia de la comida y la composición de los nutrientes afectando a sus niveles circulantes. El aumento inicial posprandial en los niveles circulantes de PYY se observa a los 15 minutos de la ingesta de comida, antes de que los nutrientes alcancen las células L del tracto gastrointestinal distal, por lo que hay mecanismos hormonales y neuronales implicados en esta liberación inicial. Los niveles de PYY típicamente alcanzan un pico 1-2 horas tras la ingesta, seguido por una fase de niveles estables de varias horas⁶³. En 2002, Batterham et al describieron que la administración periférica de PYY3-36 reducía la ingesta de alimentos en roedores y en humanos con peso normal⁶⁴. Estudios posteriores confirmaron que este efecto anoréctico del PYY3-36 estaba preservado en sujetos obesos. Además de contribuir a la saciedad posprandial, existen varias líneas de evidencia actuales que sugieren que PYY3-36 tiene un papel en la regulación del peso corporal a largo plazo⁶⁵. PYY3-36 es selectivo para el receptor Y2 (Y2R). Un papel crucial de este receptor como mediador del efecto anoréctico del PYY3-36 durante la alimentación fue identificado inicialmente por Batterham et al quien encontró que los ratones sin el receptor Y2 eran resistentes a los efectos anorécticos del PYY3-36⁶⁴.

PP es un péptido de 36 aminoácidos producido predominantemente por las células F, localizadas en la periferia de los islotes de Langerhans del páncreas y en menor medida en el colon. Las concentraciones de PP circulante aumentan tras la ingesta de nutrientes de una manera bifásica y de manera proporcional a la carga calórica y sus concentraciones permanecen elevadas unas 6 horas tras la ingesta. Hay evidencias que sugieren que PP juega un papel en la regulación del peso corporal en roedores, pero el papel del PP en la patogénesis de la obesidad no sindrómica no está clara⁶⁴.

El GLP1 (péptido similar al glucagón tipo 1) se produce en las células L del intestino delgado y se segrega como respuesta a los nutrientes, se conoce como una hormona incretina. Se libera a la circulación aproximadamente 30 minutos tras la ingesta de nutrientes. Su principal efecto es estimular la liberación de insulina dependiente de glucosa por los islotes pancreáticos. Reestablece la primera y segunda fase de secreción de insulina en respuesta a la glucosa⁶⁶. Otras acciones que realiza son inhibir la liberación de glucagón tras la ingesta, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de comida. El tratamiento con GLP-1 y sus análogos se asocia con pérdida de peso en parte debido a sus efectos en el vaciamiento gástrico y sus efectos secundarios gastrointestinales en forma de náuseas y vómitos.

Oxinomodulina (OXM) es una hormona peptídica de 37 aminoácidos aislada inicialmente de las células yeyuno-ileales porcinas. OXM se libera de las células L en respuesta a la ingesta de alimentos y proporcionalmente a la carga calórica. La administración central crónica de OXM, durante un periodo de siete días, reduce la ingesta de comida, la ganancia de peso y la adiposidad en ratas, sin evidencia de taquifilaxia. En humanos con peso corporal normal, OXM reduce la ingesta calórica inmediata en un 19%, la duración de este efecto inhibitorio tras la ingesta dura unas 12 horas.

Amilina es una hormona peptídica neuroendocrina de 37 aminoácidos. Se cosegrega con la insulina por las células beta pancreáticas en respuesta a la ingesta de nutrientes, a las hormonas incretinas y al impulso neural. Amilina posee acciones glucoregulatorias que complementan las acciones de la insulina, suprimen la secreción de glucagón posprandial y retrasa el vaciado gástrico.

Tiroides

El hipotiroidismo se asocia normalmente con una ganancia ponderal modesta, disminución de la termogénesis y del metabolismo, mientras que el hipertiroidismo se relaciona con pérdida de peso a pesar de aumento de apetito y aumento del metabolismo.

Aunque los obesos tienen habitualmente función tiroidea normal, se sabe que la TSH y el IMC se correlacionan de manera positiva. En efecto, en muchos estudios en niños, adolescentes y adultos han demostrado niveles de TSH discretamente aumentados en obesos comparados con sujetos normales delgados⁶⁷. El aumento en los niveles de TSH no se relaciona con el déficit de yodo o con tiroiditis autoinmune en diversos estudios⁶⁷. Mientras se ha encontrado que la obesidad aumenta la susceptibilidad a la enfermedad tiroidea autoinmune con un papel emergente de la leptina como determinante periférico⁶⁸. Se ha sugerido una disfunción neuroendocrina que produce una secreción anormal de TSH como la causa de la elevación de las concentraciones de TSH en la obesidad, especialmente la leptina se ha visto que altera el eje hipotálamo-hipofisario⁶⁹. Sin embargo, con el test de TRH se ha descartado una alteración en la respuesta de la hipófisis en niños obesos con niveles de TSH aumentados⁷⁰. Por otro lado, el aumento en los niveles de TSH apunta hacia una resistencia a hormonas. El aumento de TSH y de hormonas tiroideas periféricas puede ser un proceso de adaptación al aumento del metabolismo energético basal y, por tanto, al gasto energético. En línea con esta teoría, los niveles elevados de TSH en la obesidad se normalizan tras una pérdida de peso sustancial⁶⁷. El aumento moderado en los niveles de TSH de la obesidad se asocia con T4 normal, T4 libre normal y T3 libre y total aumentadas moderadamente, así como aumento en el volumen tiroideo⁶⁷. Los niveles de T3 libre se encuentran aumentados en la obesidad debido a cambios en las vías de monodesyodinación. Posiblemente la elevación en las concentraciones de hormonas tiroideas en la obesidad aumenta el gasto energético y evita la acumulación de energía en forma de grasa. Como el ayuno y la pérdida de peso se asocian con una disminución en los niveles de hormonas tiroideas y por tanto un descenso en el gasto energético basal, este hecho probablemente contribuye a la dificultad que existe para mantener la pérdida de peso. Las vías fisiológicas que conectan la obesidad con el aumento de las hormonas tiroideas no están claras, la leptina puede ser uno de los vínculos entre el peso corporal y las hormonas tiroideas⁶⁷. Se necesitan más estudios para determinar si una deficiencia leve de hormonas tiroideas y en consecuencia elevación de TSH por ejemplo al límite superior de la normalidad se relacionan con el desarrollo de la obesidad⁷¹. Por otro lado, aunque las hormonas tiroideas se ha usado de manera frecuente e inapropiada para conseguir perder peso en obesos eutiroideos, no hay indicación para su administración para controlar el peso corporal excepto en obesos hipotiroideos⁷¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los estudios referidos en este artículo han sido financiados por: FIS del Instituto de Salud Carlos III PI070413 y PI10/00088 y Xunta de Galicia PS07/12, INCITE08ENA916110ES, INCITE09E1R91634ES, IN845B-2010/187.

Agradecemos a Ramón Pensado su asistencia técnica.

Bibliografía

1. D.H. Bessesen. Update on obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (2008), pp. 2027–2034.
2. K.M. Flegal, M.D. Carroll, C.L. Ogden, C.L. Johnson. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000. *JAMA*, 288 (2002), pp. 1723–1727.
3. K.M. Flegal, M.D. Carroll, R.J. Kuczmarski, C.L. Johnson. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960–1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 22 (1998), pp. 39–47.
4. V. Salcedo, J.L. Gutierrez-Fisac, P. Guallar-Castillon, F. Rodriguez-Artalejo. Trends in overweight and misperceived overweight in Spain from 1987 to 2007. *Int J Obes (Lond)*, 34 (2010), pp. 1759–1765.
5. A. Hernandez-Mijares, E. Sola-Izquierdo, F. Ballester-Mecho, M.T. Mari-Herrero, J.V. Gilabert-Moles, N. Gimeno-Clemente, *et al.* Obesity and overweight prevalences in rural and urban populations in East Spain and its association with undiagnosed hypertension and Diabetes Mellitus: a cross-sectional population-based survey. *BMC Res Notes*, 2 (2009), p. 151.
6. K.S. Polonsky, J. Sturis, G.I. Bell. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*, 334 (1996), pp. 777–783.
7. S.E. Kahn, R.L. Hull, K.M. Utzschneider. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444 (2006), pp. 840–846.
8. C.T. Montague, S. O'Rahilly. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*, 49 (2000), pp. 883–888.
9. Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372 (1994), pp. 425–432.
10. E.E. Kershaw, J.S. Flier. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (2004), pp. 2548–2556.
11. R. Peino, J. Fernandez Alvarez, A. Penalva, R.V. Considine, S. Rodriguez-Segade, J. Rodriguez-Garcia, *et al.* Acute changes in free-fatty acids (FFA) do not alter serum leptin levels. *J Endocrinol Invest*, 21 (1998), pp. 526–530.
12. L.A. Tartaglia, M. Dembski, X. Weng, N. Deng, J. Culpepper, R. Devos, *et al.* Identification and expression cloning of a leptin receptor. *OB-R Cell*, 83 (1995), pp. 1263–1271.
13. S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 129–139.
14. C.M. Steppan, S.T. Bailey, S. Bhat, E.J. Brown, R.R. Banerjee, C.M. Wright, *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409 (2001), pp. 307–312.
15. M.W. Rajala, Y. Qi, H.R. Patel, N. Takahashi, R. Banerjee, U.B. Pajvani, *et al.* Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes*, 53 (2004), pp. 1671–1679.
16. Q. Yang, T.E. Graham, N. Mody, F. Preitner, O.D. Peroni, J.M. Zabolotny, *et al.* Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 436 (2005), pp. 356–362.
17. A. Ost, A. Danielsson, M. Liden, U. Eriksson, F.H. Nystrom, P. Stralfors. Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes. *FASEB J*, 21 (2007), pp. 3696–3704.
18. A.J. van der Lely, M. Tschoop, M.L. Heiman, E. Ghigo. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev*, 25 (2004), pp. 426–457.
19. P. Alvarez, L. Isidro, R. Peino, A. Leal-Cerro, F.F. Casanueva, C. Dieguez, *et al.* Effect of acute reduction of free fatty acids by acipimox on growth hormone-releasing hormone-induced GH secretion in type 1 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 59 (2003), pp. 431–436.
20. F. Cordido, A. Penalva, C. Dieguez, F.F. Casanueva. Massive growth hormone (GH) discharge in obese subjects after the combined administration of GH-releasing hormone and GHRP-6: evidence for a marked somatotroph secretory capability in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 76 (1993), pp. 819–823.
21. F. Cordido, F.F. Casanueva, C. Dieguez. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 68 (1989), pp. 290–293.

22. J.L. Clasey, A. Weltman, J. Patrie, J.Y. Weltman, S. Pezzoli, C. Bouchard, *et al.* Abdominal visceral fat and fasting insulin are important predictors of 24-hour GH release independent of age, gender, and other physiological factors. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2001), pp. 3845–3852.
23. F. Cordido, J. Garcia-Buela, S. Sangiao-Alvarellos, T. Martinez, O. Vidal. The decreased growth hormone response to growth hormone releasing hormone in obesity is associated to cardiometabolic risk factors. *Mediators Inflamm*, 2010 (2010), pp. 4345–4362.
24. M. Ozata, C. Dieguez, F.F. Casanueva. The inhibition of growth hormone secretion presented in obesity is not mediated by the high leptin levels: a study in human leptin deficiency patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003), pp. 312–316.
25. F. Cordido, T. Fernandez, T. Martinez, A. Penalva, R. Peino, F.F. Casanueva, *et al.* Effect of acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH secretion in obese adults with and without hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (1998), pp. 4350–4354.
26. P. Alvarez, L. Isidro, A. Leal-Cerro, F.F. Casanueva, C. Dieguez, F. Cordido. Effect of withdrawal of somatostatin plus GH-releasing hormone as a stimulus of GH secretion in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56 (2002), pp. 487–492.
27. A.M. Haqq, I.S. Farooqi, S. O’Rahilly, D.D. Stadler, R.G. Rosenfeld, K.L. Pratt, *et al.* Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (2003), pp. 174–178.
28. M. Kojima, H. Hosoda, H. Matsuo, K. Kangawa. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab*, 12 (2001), pp. 118–122.
29. P. Alvarez-Castro, M.L. Isidro, J. Garcia-Buela, A. Leal-Cerro, F. Broglio, F. Tassone, *et al.* Marked GH secretion after ghrelin alone or combined with GH-releasing hormone (GHRH) in obese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 61 (2004), pp. 250–255.
30. F. Cordido, P. Alvarez-Castro, M.L. Isidro, F.F. Casanueva, C. Dieguez. Comparison between insulin tolerance test, growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), GHRH plus acipimox and GHRH plus GH-releasing peptide-6 for the diagnosis of adult GH deficiency in normal subjects, obese and hypopituitary patients. *Eur J Endocrinol*, 149 (2003), pp. 117–122.
31. D. Rachon, H. Teede. Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 172–179.
32. R. Leenen, K. van der Kooy, J.C. Seidell, P. Deurenberg, H.P. Koppeschaar. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 78 (1994), pp. 1515–1520.
33. J.M. Kaufman, A. Vermeulen. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 26 (2005), pp. 833–876.
34. P.M. Mah, G.A. Wittert. Obesity and testicular function. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 180–186.
35. C.A. Derby, S. Zilber, D. Brambilla, K.H. Morales, J.B. McKinlay. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 65 (2006), pp. 125–131.
36. M.L. Isidro, P. Alvarez, T. Martinez, F. Cordido. [Neuroendocrine disturbances in obesity]. *Rev Med Univ Navarra*, 48 (2004), pp. 24–29.
37. A.M. Isidori, M. Caprio, F. Strollo, C. Moretti, G. Frajese, A. Isidori, *et al.* Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (1999), pp. 3673–3680.
38. M. Maggio, F. Lauretani, G.P. Ceda, S. Bandinelli, S. Basaria, G. Paolisso, *et al.* Estradiol and metabolic syndrome in older Italian men: The InCHIANTI Study. *J Androl*, 31 (2010), pp. 155–162.
39. S.A. Hall, G.R. Esche, A.B. Araujo, T.G. Travison, R.V. Clark, R.E. Williams, *et al.* Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (2008), pp. 3870–3877.
40. R. Pasquali, S. Cantobelli, F. Casimirri, M. Capelli, L. Bortoluzzi, R. Flaminia, *et al.* The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab*, 77 (1993), pp. 341–346.
41. R. Pasquali, L. Gagliardi, V. Vicennati, A. Gambineri, D. Colitta, L. Ceroni, *et al.* ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23 (1999), pp. 419–424.
42. P.M. Stewart, A. Boulton, S. Kumar, P.M. Clark, C.H. Shackleton. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (1999), pp. 1022–1027.
43. J.Q. Purnell, S.E. Kahn, M.H. Samuels, D. Brandon, D.L. Loriaux, J.D. Brunzell. Enhanced cortisol production rates, free cortisol, and 11beta-HSD-1 expression correlate with visceral fat and insulin resistance in men: effect of weight loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 296 (2009), pp. E351–E357.
44. F. Roelfsema, P. Kok, A.M. Pereira, H. Pijl. Cortisol production rate is similarly elevated in obese women with or without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), pp. 3318–3324.

45. N.M. Morton. Obesity and corticosteroids: 11beta-hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 154–164.
46. S.K. Paulsen, S.B. Pedersen, S. Fisker, B. Richelsen. 11Beta-HSD type 1 expression in human adipose tissue: impact of gender, obesity, and fat localization. *Obesity (Silver Spring)*, 15 (2007), pp. 1954–1960.
47. G. Fernández-Vázquez, M.A. Torrecilla García, M.A. Rubio Herrera. El síndrome metabólico como síndrome de Cushing intrahepatocitario. *Endocrinol Nutr*, 58 (2011), pp. 153–156.
48. M. Tschop, C. Weyer, P.A. Tataranni, V. Devanarayan, E. Ravussin, M.L. Heiman. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 50 (2001), pp. 707–709.
49. B. Otto, U. Cuntz, E. Fruehauf, R. Wawarta, C. Folwaczny, R.L. Riepl, *et al.* Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 145 (2001), pp. 669–673.
50. O. Ukkola. Ghrelin and insulin metabolism. *Eur J Clin Invest*, 33 (2003), pp. 183–185.
51. Y. Shuto, T. Shibasaki, A. Otagiri, H. Kuriyama, H. Ohata, H. Tamura, *et al.* Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest*, 109 (2002), pp. 1429–1436.
52. D.E. Cummings, J.Q. Purnell, R.S. Frayo, K. Schmidova, B.E. Wisse, D.S. Weigle. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50 (2001), pp. 1714–1719.
53. D.E. Cummings, R.S. Frayo, C. Marmonier, R. Aubert, D. Chapelot. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287 (2004), pp. E297–E304.
54. T.K. Hansen, R. Dall, H. Hosoda, M. Kojima, K. Kangawa, J.S. Christiansen, *et al.* Weight loss increases circulating levels of ghrelin in human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56 (2002), pp. 203–206.
55. M.T. Diz-Lois, J. Garcia-Buela, F. Suarez, S. Sangiao-Alvarellos, O. Vidal, F. Cordido. Fasting and postprandial plasma ghrelin levels are decreased in patients with liver failure previous to liver transplantation. *Endocrine*, 35 (2009), pp. 467–476.
56. M.T. Diz-Lois, J. Garcia-Buela, F. Suarez, S. Sangiao-Alvarellos, O. Vidal, F. Cordido. Altered fasting and postprandial plasma ghrelin levels in patients with liver failure are normalized after liver transplantation. *Eur J Endocrinol*, 163 (2010), pp. 609–616.
57. S. Sangiao-Alvarellos, S. Helmling, M.J. Vazquez, S. Klussmann, F. Cordido. Ghrelin neutralization during fasting-refeeding cycle impairs the recuperation of body weight and alters hepatic energy metabolism. *Mol Cell Endocrinol*, 335 (2011), pp. 177–188.
58. P.J. English, M.A. Ghatei, I.A. Malik, S.R. Bloom, J.P. Wilding. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 87 (2002), p. 2984.
59. D.E. Cummings, K. Clement, J.Q. Purnell, C. Vaisse, K.E. Foster, R.S. Frayo, *et al.* Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*, 8 (2002), pp. 643–644.
60. O. Gimenez-Palop, G. Gimenez-Perez, D. Mauricio, J.M. Gonzalez-Clemente, N. Potau, E. Berlanga, *et al.* A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 66 (2007), pp. 198–204.
61. M. Perez-Fontan, F. Cordido, A. Rodriguez-Carmona, J. Peteiro, R. Garcia-Naveiro, J. Garcia-Buela. Plasma ghrelin levels in patients undergoing haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 19 (2004), pp. 2095–2100.
62. D.E. Cummings, D.S. Weigle, R.S. Frayo, P.A. Breen, M.K. Ma, E.P. Dellinger, *et al.* Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 346 (2002), pp. 1623–1630.
63. T.E. Adrian, G.L. Ferri, A.J. Bacarese-Hamilton, H.S. Fuessl, J.M. Polak, S.R. Bloom. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 89 (1985), pp. 1070–1077.
64. R.L. Batterham, M.A. Cowley, C.J. Small, H. Herzog, M.A. Cohen, C.L. Dakin, *et al.* Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, 418 (2002), pp. 650–654.
65. E. Karra, R.L. Batterham. The role of gut hormones in the regulation of body weight and energy homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 120–128.
66. F. Fehse, M. Trautmann, J.J. Holst, A.E. Halseth, N. Nanayakkara, L.L. Nielsen, *et al.* Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (2005), pp. 5991–5997.
67. T. Reinehr. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol*, 316 (2010), pp. 165–171.
68. P. Marzullo, A. Minocci, M.A. Tagliaferri, G. Guzzaloni, A. Di Blasio, C. De Medici, *et al.* Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), pp. 3965–3972.
69. C.S. Mantzoros, M. Ozata, A.B. Negro, M.A. Suchard, M. Ziotopoulou, S. Caglayan, *et al.* Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2001), pp. 3284–3291.
70. T. Reinehr, G. de Sousa, W. Andler. Hyperthyrotropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (2006), pp. 3088–3091.

71. B. Biondi. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), pp. 3614–3617.