

## ORIGINALS

### Alteraciones hormonales en mujeres jóvenes con obesidad mórbida

Ruth Vilà<sup>a</sup>, Rosa Gutiérrez<sup>b</sup>, María Luisa Granada<sup>c</sup>, Rosa María Masanés<sup>a</sup>, María del Mar Grasa<sup>a</sup>, José Antonio Fernández López<sup>a</sup>, Xavier Remesar<sup>a</sup>, Xavier Formiguera<sup>b</sup>, Màrius Foz<sup>b</sup> y Marià Alemany<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centre de Recerca en Nutrició i Ciència dels Aliments. Facultat de Biologia. Universidad de Barcelona, y Servicios de <sup>b</sup>Medicina Interna y <sup>c</sup>Bioquímica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona. Barcelona.

**FUNDAMENTO:** La obesidad humana es una enfermedad de amplia distribución que presenta una considerable variabilidad en su gravedad, manifestaciones metabólicas y endocrinas y etiología. En el presente estudio hemos determinado si en mujeres adultas jóvenes la obesidad mórbida sin complicaciones afecta con diferente intensidad los valores circulantes de hormonas que se ha postulado que intervienen en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad.

**SUJETOS Y MÉTODO:** Se estudiaron y determinaron los valores circulantes medios (desviación estándar [DE]) de las hormonas y proteínas relacionadas con el control del peso corporal en 20 mujeres obesas mórbidas (índice de masa corporal, 52,6 [8,3] kg/m<sup>2</sup>) y 10 controles de peso normal (índice de masa corporal 19,9 [2,1] kg/m<sup>2</sup>) de edades similares.

**RESULTADOS:** En las mujeres obesas se evidenciaron concentraciones más altas de insulina y leptina, y más bajas de cortisol y de la globulina que se une al cortisol (CBG). No se apreciaron diferencias para la tiroxina libre, hormona estimuladora del tiroides, estrona libre, acilestrona y sulfato de deshidroepiandrosterona.

**CONCLUSIONES:** Los resultados indican que la obesidad mórbida implica la alteración de los principales sistemas hormonales que controlan la disponibilidad de energía y la respuesta a los retos externos, con la notable excepción del tiroides. Hay claras alteraciones en la insulina y leptina mientras que los cambios en el cortisol pueden estar correlacionados con factores distintos a la obesidad. Los valores de acilestrona menores de lo esperado apuntan a un posible déficit de esta señal de ponderostato en las mujeres obesas. La edad relativamente joven de las mujeres del estudio puede ayudar a explicar la relativa suavidad de los cambios hormonales observados.

**Palabras clave:** Mujeres obesas jóvenes. Insulina. Leptina. Acilestrona.

#### Hormonal alterations on young morbid obese women

**BACKGROUND:** Human obesity is a widespread disease with considerable variability as to its severity, metabolic and endocrine manifestations and etiology. In the present study we have determined whether the alterations of uncomplicated severe obesity in adult young women affect with different intensity the circulating levels of hormones that have been postulated to intervene in the development and maintenance of obesity.

**SUBJECTS AND METHOD:** Age-matched 20 morbidly obese (BMI 52.6 [8.3 SD] kg/m<sup>2</sup>) and 10 normal-weight control women (BMI 19.9 [2.1 SD] kg/m<sup>2</sup>) were studied and determined the basal circulating levels of hormones and proteins related with the control of body weight.

**RESULTS:** Obese women showed higher concentrations of insulin and leptin, and lower of cortisol and cortisol-binding globulin (CBG). No significant differences were appreciated for free thyroxine, TSH, free and acylestrone and dehydroepiandrosterone-sulphate.

**CONCLUSIONS:** The results suggest that morbid obesity implies the alteration of the main hormonal systems controlling the availability of energy and the response to external challenges, with the noteworthy exception of the thyroid. There were clear alterations of insulin and leptin, but cortisol changes could be more related to factors other than obesity. The lower than expected levels of acylestrone point to a possible deficit of this ponderostat signal in obese women. The relatively young age of the women in the study may account for the relative shallowness of the hormonal changes observed.

**Key words:** Young obese women. Insulin. Leptin. Acylestrone.

Med Clin (Barc) 2001; 116: 321-323

Correspondencia: Dr. M. Alemany.  
Centre de Recerca en Nutrició i Ciència dels Aliments.  
Facultat de Biologia. Universidad de Barcelona.  
Avda. Diagonal, 645. 08028 Barcelona.  
Correo electrónico: alemany@bio.ub.es

Recibido el 14-9-2000; aceptado para su publicación el 23-1-2001

La obesidad es una enfermedad de amplia distribución que presenta una considerable variabilidad tanto en su gravedad y manifestaciones metabólicas y endocrinas como, muy posiblemente, respecto a su etiología. Un factor que influye en la morbilidad y la mortalidad causadas por el exceso de grasa corporal es la edad. La mayoría de los obesos desarrollan eventualmente resistencia a la insulina, lo que muy probablemente dispara la aparición de las demás complicaciones metabólicas y hormonales que caracterizan a la mayor parte de los casos de obesidad en el adulto<sup>1</sup>. La muy amplia variabilidad aportada por los diferentes estados de desarrollo, de las complicaciones metabólicas y hormonales de la obesidad tienden a oscurecer estas mismas complicaciones, razón por la que es necesario establecer parámetros de uniformización estrictos, definiendo con cautela las series de pacientes, antes de llevar a cabo los estudios hormonales.

En la mayoría de las obesidades, la secreción de insulina está alterada y se desarrolla resistencia a su acción<sup>2</sup>; los valores de leptina están incrementados debido a la mayor producción<sup>3</sup> y a la insensibilidad a esta citocina<sup>4</sup>. La estrona ha sido postulada como un poderoso factor de crecimiento, responsable del exceso de acumulación de grasa<sup>5</sup>. Los valores de oleoil-estrone están relacionados con la grasa corporal en humanos con normopeso<sup>6</sup> y, cuando se administra a ratas, induce una pérdida masiva de grasa<sup>7</sup>. El cortisol y los glucocorticoides son necesarios para el desarrollo y mantenimiento de la obesidad, y están relacionados con la resistencia a la insulina<sup>8</sup> y a la leptina<sup>9</sup>, y desempeñan un marcado papel contrarregulador de los efectos de la oleoil-estrone sobre las reservas de grasa<sup>10</sup>. La disponibilidad de cortisol, sin embargo, está estrechamente controlada por la CBG o globulina que une específicamente el cortisol<sup>11</sup>. Tanto la CBG como la secreción y función del cortisol están fuertemente alterados en la obesidad<sup>12,13</sup>.

En el presente estudio hemos ajustado un grupo de mujeres con normopeso y otro

de obesas mórbidas, para determinar esencialmente si las alteraciones de la obesidad grave sin complicaciones en mujeres relativamente jóvenes afecta con diferente intensidad las concentraciones circulantes de hormonas que se ha postulado que intervienen en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad.

### Sujetos y método

Las mujeres con obesidad mórbida ( $n = 20$ ) se seleccionaron de entre aquellas que acudían a la Unidad de Trastornos de la Alimentación del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, de Badalona, como preparación para la cirugía bariátrica. El grupo control se formó con investigadores y personal del laboratorio del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona. Este grupo ( $n = 10$ ) se ajustó en edad con los pacientes obesos. Todas las mujeres, en el momento del estudio, estaban libres de enfermedades infecciosas, presentaban valores normales de hormonas tiroideas y no recibían medicación antiinflamatoria, insulina ni otros tratamientos hormonales. Se solicitó a los pacientes y controles mantener sus hábitos normales de alimentación en los días anteriores al estudio. En la tabla 1 se muestran las estadísticas vitales de los dos grupos.

El protocolo de estudio fue autorizado por el comité ético del hospital y cada persona incluida en el estudio, tras ser informada, su consentimiento voluntario.

Las mujeres del grupo control mantuvieron inalterada su rutina diaria de trabajo, reposo e ingesta. El día del estudio se recogieron muestras de sangre en ayunas entre las 8:00 y las 9:00 h de la mañana. El consumo de comida se estableció a partir de la recolección detallada del tipo y cantidad de alimentos ingeridos el día anterior, utilizando el programa de ordenador Nutridiet 4.0 (J. Soldevilla, Barcelona, España). El promedio (desviación estándar [DE]) de energía diaria ingerida por estas mujeres fue de 6,5 (1,8) MJ, procediendo el 15% de la energía ingerida de las proteínas de la dieta, el 40% de glucidos y el 45% de lípidos.

Las mujeres obesas estaban sujetas a las condiciones del hospital en cuanto a las comidas y el reposo. Recibieron una dieta hospitalaria controlada durante 3 días antes del estudio, con un contenido medio [DE] energético diario de 8,1 (2,6) MJ; el 21% de la energía procedía de proteínas, el 43% de glucidos y el 36% de lípidos. Las muestras de sangre en ayunas se recogieron entre las 8:00 y las 10:00 h. La ingestión de alimentos se determinó a partir del contenido energético del menú controlado que recibieron.

El plasma, obtenido por centrifugación a partir de la sangre, se usó para la medida de la concentración de glucosa (*kit* 315-100 Glucose Trinder, Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.), ácidos grasos libres (no esterificados) (*kit* NEFAC, Wako Chem, Neuss, Alemania), 3-hidroxibutirato (*kit* 310 UV, Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.), triacilgliceroles (*kit* 11528, BioSystems, Barcelona, España) y colesterol total (*kit* 139050 de Roche, Mannheim, Alemania). El plasma también se usó para el radioinmunoensayo de insulina (*kit* Biotrak RPA547, Amersham, Little Chalfont, Gran Bretaña), leptina (*kit* HL81K, Linco Research, St. Charles, MO, EE.UU.), cortisol (Immunotech, Marsella, Francia), CBG (*kit* KP31, Radim, Angleur, Bélgica), estrona libre y acilestrona<sup>15</sup>. La hormona estimuladora del firoides (TSH) (número de catálogo LKTS-1, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU.) y la tiroxina libre (número de catálogo LKF4-1, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU.) se midieron en suero por enzimoinmunoensayo quimiluminiscente.

Las diferencias existentes entre las medias (DE) de los dos grupos se determinaron mediante el test de la t de Student no apareada.

### Resultados

En la tabla 1 se exponen los datos antropométricos e ingestión energética de las mujeres control y de las obesas. Estas últimas se caracterizaban por presentar una obesidad importante (mórbida), con una cantidad mucho mayor de grasa

corporal. La ingesta energética de las mujeres obesas era sólo un 25% mayor que la de las mujeres control, aunque los datos no son comparables ya que la dieta hospitalaria controlada de las mujeres obesas no tiene por qué ser un reflejo de su dieta habitual.

En la tabla 2 se presentan los parámetros plasmáticos de ambos grupos de mujeres. No se observaron diferencias en la concentración de glucosa, pero en las mujeres obesas se evidenciaron valores más altos de ácidos grasos libres, 3-hidroxibutirato, triacilgliceroles y colesterol total. Las mujeres obesas presentaban valores de insulina y leptina elevados en relación con los controles; éstos tenían concentraciones más altas de cortisol y CBG. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en los demás parámetros estudiados.

### Discusión

Los dos grupos de mujeres estudiados son directamente comparables, ya que son de edad similar y presentan valores uniformes de altura y peso de masa magra. Las pacientes obesas incluidas en este estudio fueron todas obesas mórbidas con un índice de masa corporal (IMC) y un porcentaje de grasa muy altos. Los valores elevados de triacilgliceroles, 3-hidroxibutirato y ácidos grasos no esterificados apuntan a la existencia de alteraciones en la capacidad de utilizar los lípidos; los valores elevados de colesterol y triacilgliceroles, respecto a los controles, indican que presentaban una dislipemia moderada. La alta insulinenia de las mujeres obesas también indica que su homeostasis glucídica está alterada, presentando resistencia a la insulina, que se confirma por las altas concentraciones de cuerpos cetónicos y lípidos en plasma, coincidiendo con valores elevados de insulina circulante. La hiperleptinemia también es consistente con la existencia de una secreción y función alteradas de la insulina<sup>16</sup>, y puede ser un factor instrumental que explique la gravedad de la acumulación de grasa en estas mujeres.

En contraste con estos cambios profundos, no se observan diferencias en los valores de TSH y tiroxina, lo que indica que en estas mujeres, a pesar de su importante obesidad, la función tiroidea no está alterada.

Los valores prácticamente inalterados de estrona total, esencialmente acilestrona, en las mujeres obesas, contrastan con la linealidad de correspondencia entre el contenido de grasa corporal y la concentración circulante de acilestrona<sup>6</sup>. Esta relación es comparable a la de la leptina respecto a la grasa corporal<sup>17</sup>. Los valores obtenidos de acilestrona, menores de lo esperado, apuntan a un posible déficit de

TABLA 1

#### Datos antropométricos e ingestión energética de las mujeres estudiadas

Parámetro	Obesas ( $n = 20$ )	Controles ( $n = 10$ )
Edad (años)	30,0 (9,2)	30,5 (3,9)
Peso (kg)	138 (26)*	54 (6)
Altura (cm)	160 (4)	164 (6)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	52,6 (8,3)*	19,9 (2,1)
Masa magra <sup>a</sup> (kg)	41,7 (13,1)	41,0 (3,6)
Grasa corporal <sup>a</sup> (%)	67,4 (12,6)*	23,9 (2,7)
Ingesta energética (MJ/día)	8,1 (2,6)*	6,5 (1,8)

Los valores se expresan como media (DE) de 10 mujeres control y 20 obesas. IMC: índice de masa corporal. <sup>a</sup>Calculated de acuerdo con la fórmula: porcentaje de grasa corporal =  $1,294 \times \text{IMC} + 0,20 \times \text{edad} - 0,8$  para mujeres leucodermas<sup>14</sup>.

Diferencias estadísticamente significativas entre grupos: \* $p < 0,05$  respecto a los controles.

TABLA 2

#### Parámetros plasmáticos de las mujeres estudiadas

Parámetro	Obesas ( $n = 20$ )	Controles ( $n = 10$ )
Glucosa en plasma (mM)	4,36 (1,09)	4,91 (0,03)
Ácidos grasos libres en plasma ( $\mu$ M)	830 (266)*	228 (156)
3-hidroxibutirato en plasma ( $\mu$ M)	149 (122)*	53 (42)
Triacilgliceroles en plasma ( $\mu$ M)	1.185 (440)*	669 (511)
Colesterol total en plasma (mM)	8,78 (1,48)*	4,42 (0,72)
Insulina en plasma (pM)	194 (126)*	47 (21)
Leptina en plasma (nM)	2,94 (0,83)*	0,72 (0,27)
DHEA-sulfato en plasma ( $\mu$ M)	4,65 (2,05)	5,02 (2,67)
Acilestrona en plasma (nM)	118 (100)	95 (12)
Estrona libre en plasma (nM)	1,76 (1,27)	0,81 (0,12)
TSH en suero (mU/l)	1,95 (0,78)	1,39 (0,72)
Tiroxina libre en suero (pM)	14,8 (3,1)	14,9 (3,0)
Cortisol en suero (nM)	379 (92)*	618 (315)
CBG en plasma (nM)	498 (105)*	725 (249)

Los valores se expresan como media (DE) de 10 mujeres control y 20 obesas. Diferencias estadísticamente significativas entre grupos: \* $p < 0,05$  respecto a los controles. DHEA: deshidroepiandrosterona; TSH: hormona estimuladora del tiroides; CBG: globulina que une cortisol.

esta señal de ponderostato<sup>18</sup> de forma similar a lo observado en ratas genéticamente obesas<sup>19</sup>.

La deshidroepiandrosterona es la hormona esteroide más abundante en el plasma y tiende a disminuir con la edad<sup>20</sup>. La falta de diferencias encontradas en este estudio concuerda con esta interpretación, puesto que ambos grupos de mujeres tenían la misma edad, aunque la falta de cambios no se ha podido correlacionar con los valores alterados de cortisol y CBG. Junto con la insulina, el cortisol es probablemente la hormona que se ha relacionado más con el desarrollo y mantenimiento de la obesidad. Es parcialmente responsable de la resistencia a la leptina<sup>9</sup> y a la insulina<sup>8</sup> y tiende a mantener inalterado el contenido de grasa corporal<sup>21</sup> contrarrestando el efecto de las hormonas lipolíticas<sup>22</sup>. La secreción de cortisol está estrechamente relacionada con el estrés<sup>23</sup>, igual que la concentración de CBG<sup>24</sup>. La unión del cortisol a la CBG está, además, modulada por la presencia de ácidos grasos no esterificados<sup>25</sup>, lo que resulta en una menor unión de la hormona (y, por tanto, una mayor disponibilidad) bajo condiciones de elevada concentración de ácidos grasos libres, como en el caso de las mujeres obesas en este estudio. A pesar de los valores de cortisol más elevados en los controles con respecto a las pacientes obesas, las relaciones molares medias (DE) de cortisol/CBG fueron bastante uniformes en ambos grupos: 0,85 (0,33) en los controles y 0,77 (0,31) en las mujeres obesas. Los mayores valores de los controles contrastan con los valores no alterados de cortisol que, según se ha postulado, se producen en la obesidad<sup>26</sup>, a pesar de que se dan una mayor secreción y recambio. Por otro lado, los resultados que hemos obtenido no concuerdan con la presencia de una secreción alterada de glucocorticoides en las obesas mórbidas. Los valores inferiores de CBG, sin embargo, apuntan a una menor capacidad tamponadora frente a los picos de cortisol inducidos por el estrés, lo que sí coincide con la mayor proclividad de los obesos al estrés.

Los resultados obtenidos en este estudio indican que la obesidad mórbida, incluso sin complicaciones como las de las muje-

res obesas estudiadas aquí, implica algún grado de alteración de los principales sistemas hormonales, con la notable excepción del tiroides. Hay claras alteraciones en la insulina y la leptina, mientras que los cambios en el cortisol no pueden correlacionarse, al menos de modo directo e inmediato, con la obesidad. Los valores de acilestrona apuntan a un posible déficit de esta señal de ponderostato en las mujeres obesas. La edad relativamente joven de las mujeres de este estudio puede ayudar a explicar la relativa suavidad de los cambios hormonales observados, aunque ya se aprecian las señales de un incremento temporal más profundo en la gravedad de los síntomas.

### Agradecimiento

Este trabajo ha sido financiado mediante los proyectos FIS-94/0034, BI098-0316 y 2FD97-0233 del Gobierno de España.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Pollare T, Lithell H, Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independent of obesity. *Metabolism* 1990; 39: 167-174.
- Czech MP, Richardson DK, Smith CJ. Biochemical basis of fat cell insulin resistance in obese rodents and man. *Metabolism* 1977; 26: 1057-1078.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
- Arch JRS, Stock MJ, Trayhurn P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean? *Int J Obes* 1998; 22: 1159-1163.
- Remesar X, Tang V, Ferrer E, Torregrosa C, Virgili J, Masanés RM et al. Estrone in food: a factor influencing the development of obesity? *Eur J Nutr* 1999; 38: 247-253.
- Fernández-Real JM, Sanchis D, Ricart W, Casamitjana R, Balada F, Remesar X et al. Plasma oestrone fatty acid ester levels are correlated with body fat mass in humans. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 253-260.
- Sanchis D, Balada F, Grasa MM, Virgili J, Peinado J, Monserrat C et al. Oleoyl estrone induces the loss of body fat in rats. *Int J Obes* 1996; 20: 588-594.
- Kaibara A, Moshyedi A, Auffenberg T, Abouhamze A, Copeland EM III, Kalra S et al. Leptin produces anorexia and weight loss without inducing an acute phase response or protein wasting. *Am J Physiol* 1998; 274: R1518-R1525.
- Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin – toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-719.
- Sanchis D, Adán C, Ardévol A, Grasa MM, Cabot C, Balada F et al. Short-term treatment with oleoyl-oestrone in liposomes (Merlin-2) strongly reduces the expression of the *ob* gene in young rats. *Biochem J* 1997; 326: 357-360.
- Hammond GL. Molecular-properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding-proteins. *Endocr Rev* 1990; 11: 65-79.
- Hautanen A, Adlercreutz H. Altered adrenocorticotropin and cortisol secretion in abdominal obesity – implications for the insulin-resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 234: 461-469.
- Andrew R, Phillips DIW, Walker BR. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1806-1809.
- Deurenberg P, Yap M, Van Staveren WA. Body mass index and percent body fat: a meta analysis among different ethnic groups. *Int J Obes* 1998; 22: 1164-1171.
- Ardévol A, Virgili J, Sanchis D, Adán C, Fernández-Real JM, Fernández-López JA et al. A method for the measurement of plasma estrone fatty ester levels. *Anal Biochem* 1997; 249: 247-250.
- Utriainen T, Malmström R, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4h in normal subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1364-1366.
- Pijl H, Toornvliet AC, Meinders AE. Serum leptin in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 1544-1544.
- Cabot C, Masanés R, Bulló M, García-Lorda P, Fernández-López JA, Salas-Salvadó J et al. Plasma acyl-estrone levels are altered in obese women. *Endocrine Res* 2000; 26: 465-476.
- Adán C, Cabot C, Vilà R, Grasa MM, Masanés RM, Esteve M et al. Oleoyl-estrone treatment affects the ponderostat setting differently in lean and obese Zucker rats. *Int J Obes* 1999; 23: 366-373.
- Sulcova J, Hill M, Hampl R, Stárka L. Age and sex related differences in serum levels of unconjugated dehydroepiandrosterone and its sulphate in normal subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 57-62.
- Björntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes* 1996; 20: 291-302.
- Brindley DN. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. *Int J Obes* 1995; 19 (Supl 1): 569-575.
- Kirschbaum C, Prüssner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D et al. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosom Med* 1995; 57: 468-474.
- Fleshner M, Deak T, Spencer RL, Laudenslager ML, Watkins LR, Maier SF. A long term increase in basal levels of corticosterone and a decrease in corticosteroid-binding globulin after acute stressor exposure. *Endocrinology* 1995; 136: 5336-5342.
- Haourigui C, Salar S, Martin ME, Thobie N, Girard-Globa A, Benarrayag C et al. Postprandial free fatty acids stimulate activity of human corticosteroid binding globulin. *Am J Physiol* 1995; 269: E1067-E1075.
- Fernández-Real JM, Ricart W, Casamitjana R. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 583-588.