

Influencia del peso corporal sobre los niveles de gonadotropinas y hormonas esteroideas en mujeres menstruantes

E. Ortega, E. Ruiz, A. Carreras, C. Mendoza y C. Osorio

Departamento de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina
18080 Granada (España)

(Recibido el 10 de septiembre de 1985)

E. ORTEGA, E. RUIZ, A. CARRERAS, C. MENDOZA and C. OSORIO. *Influence of Body Weight on Gonadotropins and Steroid Hormones in Menstruating Women*. Rev. esp. Fisiol., 42 (3), 395-400, 1986.

In order to study the effect of obesity or underweight on gonadotropins and steroid hormone levels, serum concentrations of FSH, LH, Testosterone, Estradiol, Estrone, 17-OH-Progesterone and SHBG were measured by RIA in obese, underweight and control women, all menstruating in the follicular phase. Serum concentrations of all parameters measured did not differ significantly in the underweight and control groups. All obese women had higher levels of estrone than the control group, and only obese patients with a body mass index above 39 showed a lower SHBG level than that of the control group. The data suggest that the increased levels of estrone could play a role in the amenorrhea of obese women.

Key words: Body weight, Gonadotropins, Steroid hormones, SHBG, Menstruating women.

El ciclo ovárico es el resultado de delicados equilibrios hormonales. La regulación *feed-back* de este equilibrio hormonal se produce a nivel de hipotálamo-hipófisis. Las hormonas que intervienen sufren modificaciones anabólicas y catabólicas a nivel del tejido adiposo y hepático. Por ello no es sorprendente la observación clínica de que el peso corporal y sus cambios es un factor importante a considerar en las disregulaciones menstruales, relacionando estos cambios no sólo con el peso corporal sino con el índice de grasa.

El déficit de peso en la anorexia nerviosa se acompaña del cese de la menstruación (13), 16). La pérdida excesiva de

peso en mujeres que no padecen esta enfermedad, conlleva también a una amenorrea en el 23-34 % de los casos (5, 26, 44, 45). Por otra parte el incremento ponderal se acompaña de reducción de la potencia sexual en el hombre (1), precocidad de la pubertad en la niña (17) y amenorrea en la mujer (20), que se corrige frecuentemente con la normalización del peso (18).

Estos hechos podrían explicarse si la delgadez u obesidad inducen alteraciones en los niveles de gonadotropinas (27), o modifican la conversión de andrógenos en estrógenos a nivel periférico (4, 12, 19, 36, 40, 42, 47).

Son varios los trabajos hechos para es-

tudiar la relación, peso corporal y hormonas hipofisarias o esteroideas (24, 25, 27, 29), realizados en su mayoría en pacientes amenorreicas en donde está implícita ya una alteración de los niveles hormonales. Si estas alteraciones menstruales en los cambios de peso son producidas por alteraciones hormonales, es razonable pensar que en las mujeres obesas o delgadas se producirán discretas modificaciones hormonales que, aunque no lleguen a inducir amenorrea, podrían ser detectadas por las actuales técnicas de análisis.

El objeto del presente trabajo es estudiar los niveles de FSH, LH, estradiol (E2), testosterona (T), androstendiona (A), 17-hidroxi-progesterona (17-OH P) y de la proteína SHBG en mujeres con menstruación normal, obesas, delgadas y de peso normal.

Material y Métodos

Se han estudiado 31 mujeres en la fase folicular precoz y media del ciclo ovárico: 16 eran obesas, 5 delgadas y 10 de peso normal que sirvieron de control. Ninguna presentaba hirsutismo ni estaba tomando anticonceptivos o alguna otra sustancia de tipo hormonal. En las mujeres obesas no había lipomatosis ni distribución anormal del panículo adiposo.

El peso de las mujeres se expresa en valores absolutos, y en porcentaje de la diferencia entre el peso real y peso ideal según las tablas del *Metropolitan Life In-*

urance Company (11). El índice de masa corporal, que es una buena expresión del contenido en grasa del organismo (43), se calculó por la fórmula peso real/altura² (kg/m²). Las mujeres con índice de masa corporal entre 19 y 24 se consideraron controles, por encima o por debajo de estos valores se consideran obesas o delgadas (tabla I).

A todas las mujeres se les extrajeron 20 ml de sangre en condiciones basales. El suero obtenido por coagulación y centrifugación se congeló a -20°C hasta el análisis.

Las concentraciones de todas las hormonas estudiadas fueron medidas por RIA, usando kits comerciales sin modificación. Para FSH y LH se usaron los kits de Cea, para testosterona y estradiol, los de Sorin, para androstendiona y estrona los de Dircosa, y para SHBG y 17-OH progesterona los de Izasa. Los coeficientes de variación interensayo de estas técnicas fueron 7, 14, 12, 11, 13, 12, 12,5 y 10 % respectivamente.

El análisis estadístico de los resultados se ha hecho usando el test de la «t» de Student.

Resultados

Todos los parámetros medidos son iguales en los grupos de mujeres delgadas y controles. Comparando las mujeres obesas con los controles se observa un aumento significativo en los niveles de es-

Tabla I. *Peso corporal absoluto, porcentaje sobre el peso ideal, Índice de grasa, altura y edad (valores medios \pm SEM) de mujeres obesas, delgadas y controles.*

Significación estadística en comparación con el grupo control. n = número de casos.

Mujeres	Peso corporal absoluto (kg)	% sobre el peso ideal	Índice de grasa	Altura (cm)	Edad (años)
Obesas (n=16)	90 \pm 2,9**	+41,6 \pm 1,4**	36,2 \pm 1,1**	1,59 \pm 0,05	32,5 \pm 1,5
Delgadas (n=5)	45 \pm 1,4*	-19,7 \pm 2,8	17,0 \pm 0,3*	1,61 \pm 0,06	28,0 \pm 2,9
Controles (n=10)	53 \pm 1,2	-4,0 \pm 2,1	21,0 \pm 0,4	1,62 \pm 0,02	28,6 \pm 1,3

* p < 0,01; ** p < 0,001.

Tabla II. Niveles de LH, FSH, estradiol, testosterona, androstendiona, estrona, 17-OH-progesterona (17-OH-P) y SHBG en suero de mujeres obesas, delgadas y controles. Los resultados se expresan como media \pm SEM; significación estadística en comparación con el grupo control. n = número de casos.

Mujeres	LH ng/ml	FSH ng/ml	Estradiol pg/ml	Testosterona ng/ml	Androstendiona, ng/ml	Estrona pg/ml	17-OH-P ng/ml	SHBG nmol/l
Obesas (n=16)	3,4 \pm 1,3	2,9 \pm 1,1	99 \pm 17	0,23 \pm 0,02	3,1 \pm 0,3	66 \pm 12*	1,43 \pm 0,4	50 \pm 4,7
Delgadas (n=5)	2,9 \pm 0,4	2,7 \pm 0,9	90 \pm 19	0,25 \pm 0,05	3,5 \pm 0,4	25 \pm 6	1,2 \pm 0,9	55 \pm 4,0
Controles (n=10)	2,7 \pm 0,2	2,6 \pm 1,0	93 \pm 17	0,24 \pm 0,07	3,6 \pm 0,3	22 \pm 4	1,29 \pm 1,1	56 \pm 3,0

* p < 0,01.

trona y una disminución que no llega a ser significativa de los niveles de SHBG (tabla II). En las mujeres con índice de masa corporal superior a 39, la tasa de SHBG fue de 41,4 \pm 1,2 ng/ml, siendo significativamente menor que la del grupo control (p < 0,01).

Discusión.

Los resultados obtenidos indican que en mujeres con menstruación normal, el exceso o déficit de peso corporal no implica alteraciones de los niveles en sangre de gonadotrofinas. Estos datos coinciden con los de otros autores en que las cifras de FSH (14) o LH (44) son independientes del peso corporal y con JACOBELLI *et al.* (23) y VIAGERSKY *et al.* (45) quienes vieron respuestas normales de LH al LH-RH en mujeres obesas o con déficit ponderal. Por el contrario, otros autores han encontrado una correlación de LH con el peso corporal en amenorreicas delgadas (37, 46) y obesas (27). El hecho de que en mujeres delgadas con amenorrea (44) se encuentre un incremento de las cifras de FSH, quizá sea debido a que estos incrementos aparecen en casos extremos.

Las cifras de testosterona no difieren significativamente en los tres grupos estudiados, coincidiendo con los resultados de otros autores que midieron testosterona en pacientes obesas y controles (3, 28, 33). Los niveles de androstendiona y 17-hidroxi-progesterona son similares en los tres grupos estudiados. Si bien en la obesidad con o sin hirsutismo parece que hay un aumento de andrógenos y cortisol (9) el mantenimiento en sangre de la androstendiona podría relacionarse con la mayor metabolización en tejido graso.

Los niveles de SHBG son ligeramente más bajos en mujeres obesas, existiendo una disminución significativa en las de índice de masa corporal superior a 39, datos que coinciden con los de otros autores que encontraron una correlación inversa entre peso corporal y concentraciones de SHBG (7, 8, 32, 38, 39). La disminución de SHBG no puede atribuirse al aumento de la razón andrógenos-estrógenos (28) o de los andrógenos (2, 6), aunque podría ser causada por una disminución de hormonas tiroideas que influyen a nivel hepático en la síntesis de SHBG (2, 39).

Los valores de estradiol son iguales en los tres grupos estudiados, datos en contraposición con los obtenidos por otros autores que encontraron niveles altos

(27) o bajos (28) de estradiol en las mujeres obesas. Este hecho podría sugerir que en la obesidad no está aumentada la conversión de estradiol a estriol (12).

Los niveles de estrona son más altos en el grupo de mujeres obesas que en controles (10), 31, 34), no pudiendo atribuirse a variaciones en la edad (21) ni a la elevación de la androstendiona, que en la mujer es la principal fuente de estrona (38, 39) sino, posiblemente, a una menor metabolización de la estrona o a una mayor tasa de aromatización a partir de androstendiona o testosterona a estrona. Si bien la aromataza, 10-19 liasa, se encuentra en diferentes tejidos (15, 30, 41), es posible que el tejido adiposo desempeñe un papel importante en la aromatización, aún cuando no puede descartarse que los cambios metabólicos en la obesidad *per se* modifiquen la actividad del hepatocito para que aumente también su capacidad de aromatización (39).

Podemos resumir que sigue sin explicarse por qué el exceso o déficit de peso corporal está asociado con pérdidas de menstruación en un porcentaje alto de mujeres. En la obesidad, el aumento de los niveles de estrona podría ser un factor importante en la aparición de amenorrea, ya que la estrona interacciona con la catecol-metiltransferasa, produciendo cambios en el contenido de dopamina en tejidos cerebrales (3). En mujeres delgadas todos los parámetros medidos coinciden con los del grupo control. Ya que la delgadez puede ser originada por muy diferentes tipos de factores (anorexia, mala absorción intestinal, exceso de metabolismo, etc.), es difícil hacer un grupo homogéneo de mujeres delgadas desde el punto de vista metabólico y se necesitaría un número de casos mucho más amplio.

Resumen

Se miden por RIA las concentraciones séricas de FSH, LH, Testosterona, (T), estradiol (E-2), estrona (E-1), 17-OH-progesterona (17-OH-P)

y SHBG, en mujeres menstruantes, obesas, delgadas y controles, todas ellas en la fase folicular del ciclo ovárico, para estudiar el efecto de la obesidad o delgadez sobre los niveles de gonadotropinas y hormonas esteroideas. Los niveles de todos los parámetros medidos no difieren significativamente entre grupos de mujeres delgadas y controles. Las mujeres obesas muestran niveles más altos de estrona que las del grupo control; además, las mujeres obesas con índice de masa corporal superior a 39 también tienen niveles más bajos de SHBG que los controles.

Los resultados sugieren que los niveles de estrona más elevados de las mujeres obesas, puede ser un factor importante en la aparición de amenorrea que sufren muchas de ellas.

Bibliografía

1. Agostino, A.: *Ric. Clin. Sper Med.*, **1**, 11-18, 1983.
2. Anderson, D. C.: *Clin. Endocr.*, **3**, 69-75, 1974.
3. Ball, P. y Knuppen, R.: *Acta Endocr. Suppl.*, **232**, 1-127, 1980.
4. Baird, D. J., Horton, R., Langcope, C. y Tais, J. F.: *Recent Progres Horm. Res.*, **25**, 611-664, 1969.
5. Bergh, T., Nielius, S. J. y Wide, L.: *Br. J. Obstet. Gynecol.*, **85**, 945-956, 1978.
6. Carter, G. D., Holland, S. M., Alagband-Zadeh, J., Rayman, G., Dorrington-Word, P. y Wise, P. H.: *Ann. Clin. Biochem.*, **20**, 262-263, 1983.
7. Davidson, B. J., Gambone, J. C., Lagasse, L. D., Castaldo, T. W., Hammond, G. L., Siiteri, P. K. y Judd, H. L.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **52**, 404-408, 1981.
8. De Moor, P. y Joossens, J. V.: *Steroid*, **1**, 129-136, 1970.
9. Dunkelmann, S. S., Fairhurst, B., Plager, J. y Water-House, C.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **24**, 832-835, 1964.
10. Edman, C. D. y McDonald, P. C.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **130**, 456-461, 1978.
11. Edwards, K. D. G. y White, H. M.: *Clin. Sci.*, **22**, 347-351, 1962.
12. Fishman, J., Boyar, R. M., Hellman, L. J.: *Clin. Endocr. Metab.*, **42**, 989-991, 1975.
13. Fraenkel, L.: *Zbl. Gynäk.*, **41**, 1033-1037, 1917.
14. Frish, R. E. y McArthur, J. W.: *Science*, **185**, 949-951, 1974.

15. Frisch, R. E., Canick, J. A. y Tulchinsky, D.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 51, 394-396, 1980.
16. Frisch, R. E., Nyeshak, F. y Vicent, L.: *N. Engl. J. Med.*, 303, 17-19, 1980.
17. Genazzani, A. R., Pintor, C. y Corda, R.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 47, 974-978, 1978.
18. Glass, A. R., Dahms, W. T., Abraham, G., Atkinson, R. Bray, G. A. y Swerdloff, R. S.: *Fertil. Steril.*, 80, 243-249, 1978.
19. Groodin, J. M., Siiteri, P. K. y McDonald, P. C.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 36, 207-216, 1973.
20. Hartz, A. J., Barboriak, P. N., Wong, A., Katayama, K. P. y Rimm, A. A.: *Int. J. Obesity*, 3, 57-59, 1979.
21. Hemsell, D. L., Grodin, J. M., Breuner, P. F., Siiteri, P. K. y McDonald, P. C.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 38, 476-480, 1974.
22. Hosseinian, A., Kim, H. H. y Rosenfield, R. L.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 42, 765-768, 1976.
23. Jacobelli, A., Ciamfolini, L., Vecci, E., Ricci, C. y Agostino, A.: *18 Settimana degli Ospedali*, 93, 1976.
24. Judd, H. L., Lucas, W. E. y Yen, S. S. C.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 43, 272-277, 1976.
25. Kirchner, M. A., Sinhamahapatra, S., Zucker, I. R., Briaux, L. y Nieschlage, E.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 37, 183-186, 1973.
26. Knuth, U. A., Huell, M. G. R. y Jacobs, H. S. Br.: *J. Obstet. Gynecol.*, 84, 801-807, 1977.
27. Knuth, U. A. y Scheneider, H. P. G.: *Horm. Metab. Res.*, 14, 142-146, 1982.
28. Lobo, R. A., March, C. M., Goebelsmann, U. y Muschell, D. R. Jr.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 54, 320-324, 1982.
29. Longcope, C., Kato, T. y Horton, R.: *J. Clin. Invest.*, 48, 2191-2201, 1969.
30. Longcope, C., Pratt, J. H., Schneider, S. H. y Finebung, S. E.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 46, 146-152, 1978.
31. McDonald, C., Edman, C. D., Hensell, D. L., Porter, J. C. y Siiteri, P. K.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130, 448-452, 1978.
32. Nisker, J. A., Hammond, G. L., Davidson, B. J., Frumar, A. K., Takati, N. D., Indd, H. L. y Siiteri, P. K.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 138, 637-642, 1980.
33. Piccione, E., Sesti, F. y Pietropolli, A.: *Ric. Clin. Sper. Med., Suppl.*, 1, 101-108, 1983.
34. Rizkallah, T. H., Tovele, H. M. M. y Kelly, W. G. J.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 40, 1045-1049, 1975.
35. Rosenfield, R. L.: *J. Steroid Biochem.*, 6, 695-698, 1975.
36. Schindler, A. E., Ebert, A. y Friedrich, E.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 35, 627-630, 1972.
37. Sherman, B. M., Halmi, K. A. y Zamudio, R.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 41, 135-142, 1975.
38. Siiteri, P. K.: *Cancer Res.*, 38, 4360-4366, 1978.
39. Siiteri, P. K. y McDonald, P. C.: In «Handbook of Physiology» (Geiger, J. R., Astwood, E. B. and Greep, R. O., ed.). The American Physiological Society. Washington, 1973, pp. 625-629.
40. Siiteri, P. K.: *J. Endocrinol.*, 89, 119-129, 1981.
41. Smuk, M. y S. Schwes, J.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 45, 1009-1012, 1977.
42. Southren, A. L., Olivo, J. Gordon, G. C., Vittek, J. Brener, J. y Ralli, E.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 38, 207-214, 1974.
43. Thomas, A. E.: *Am. J. Clin. Nutr.*, 29, 302-308, 1976.
44. Vigersky, R. A., Andersen, A. E., Thompson, R. H. y Loriaux, D. L.: *N. Engl. J. Med.*, 297, 1141-1145, 1977.
45. Vigersky, R. A., Loriaux, D. L. y Andersen, A. E.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 43, 893-900, 1976.
46. Warren, M. P., Jewelewitz, R., Dyrenfurth, J. Ans, R., Khalaf, S. y Vande Wiea, R. J.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, 40, 601-611, 1975.
47. West, C. D., Domast, B. L., Surno, S. D. y Person, O. H.: *J. Biol. Chem.*, 218, 409-418, 1956.

