

Alteraciones neuroendocrinas en la obesidad

ML. Isidro¹, P. Álvarez¹, T. Martínez¹, F. Cordido^{1,2}

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Juan Canalejo. La Coruña. ²Departamento de Medicina. Universidad de la Coruña.

Correspondencia:

F. Cordido

Servicio de Endocrinología. Hospital Juan Canalejo

As Xubias 84

15006 La Coruña

(fernando_cordido@canalejo.org)

Resumen

Se han descrito numerosas alteraciones endocrinológicas en la obesidad. Tanto la secreción espontánea de hormona de crecimiento (GH), como su respuesta a diversos estímulos se encuentran disminuidas. La potenciación de las respuestas de GH a GHRH u otros estímulos mediante tratamiento con piridostigmina sugiere que la disminución de GH en la obesidad está relacionada con un aumento del tono somatostatinérgico. Los experimentos con infusión de somatostatina (SS) sugieren que los pacientes obesos tienen una regulación a la baja de receptores de SS. No parece que exista disminución de GHRH para explicar el hiposomatotropismo de la obesidad. La administración de ghrelina provoca un claro aumento de GH, pero no parece que la deficiencia de ghrelina sea el único elemento implicado. Tampoco existen datos para pensar que se deba a una retroalimentación excesiva por parte del IGF-1. El aumento de ácidos grasos libres puede jugar un papel importante en la reducción de GH. La obesidad abdominal se asocia a con frecuencia a hiperandrogenismo y reducción de SHBG. También ocurre un aumento de la producción estrogénica, aunque no se refleja en sus niveles circulantes. En los varones obesos disminuye la concentración de testosterona y se observa aumento de la tasa de aromatización a estrógenos. Salvo en algunas obesidad severas no se observa hipogonadismo clínico. La obesidad abdominal cursa con frecuencia con hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y deficiente supresión tras dexametasona, que puede deberse a alteraciones neuroendocrinas genéticamente condicionadas. Este patrón hormonal puede favorecer el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas. No es común observar alteraciones del eje hipófiso-tireotrofo. La disminución de la respuesta de prolactina a estímulos es inconstante, si bien podría deberse a alteraciones en el tono dopaminérgico o la hiperinsulinemia.

Palabras clave: Obesidad. Hormona de crecimiento. Somatostatina. GHRP-6. Prolactina. Gonadotropinas. Cortisol.

Alteraciones neuroendocrinas en la obesidad

La obesidad se acompaña de modificaciones en los niveles plasmáticos de determinadas hormonas y cambios en sus patrones de secreción y/o aclaramiento. Algunas de estas alteraciones son secundarias a la obesidad, mientras que otras podrían desempeñar algún papel en su patología.

Summary

Obesity is associated with different disturbances in endocrine function. Both spontaneous growth hormone (GH) secretion and its response to several stimuli have shown to be reduced in obese patients. The GH responses to GH-releasing hormone and other challenges by pyridostigmine suggest that the reduction in GH secretion is related to an increased somatostatinergic tone. Other experiments point to a down-regulation of somatostatin receptors in the somatotroph cell. Ghrelin administration is followed by a massive GH release, but the possibility that ghrelin or GHRH deficiency are the cause of GH deficiency in obesity is unlikely. The increase in free fatty acids in obesity might be related to GH reduction, since acipimox administration is able to reverse GH secretion. In women, abdominal obesity is associated with hyperandrogenism and low sex hormone-binding globulin levels. Obese men have low testosterone and gonadotrophin concentrations, specially in cases of morbid obesity. An increase in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and some resistance to dexamethasone suppression have been described in abdominal obesity. This effect may be due to neuroendocrine alterations related to a genetic origin. Adrenal hyperfunction may favour cardiovascular and metabolic complications. There are no disturbances in thyroid function. Sometimes a reduction in prolactin response to several stimuli has been reported. This effect may be due to hyperinsulinaemia or to disturbances in the dopaminergic tone.

Key words: Obesity. Growth hormone. Somatostatin. GHRP-6. Prolactin. Gonadotrophins. Cortisol.

Eje somatotrofo

Estudios realizados en obesos jóvenes han observado una disminución de la secreción espontánea integrada de hormona de crecimiento (GH). Además, en la obesidad, la respuesta de GH a todos los estímulos hipotalámicos estudiados y al estímulo hipofisario directo con la hormona liberadora de GH (GHRH) también se encuentra disminuida. Actualmente se sabe que la

hormona de crecimiento desempeña importantes funciones en el adulto. El déficit relativo de GH podría contribuir a desarrollar y/o mantener la obesidad¹. La disfunción de las células somatotropas en la obesidad no es irreversible: se corrige tras la pérdida de peso^{2,3} y, parcialmente, con la restricción a corto plazo de la ingesta calórica⁴. Dado que la secreción de GH se normaliza tras la pérdida de peso, no existe ninguna duda de que la alteración en la secreción de GH es secundaria a la obesidad.

La secreción de GH está regulada, fundamentalmente, por la hormona estimuladora de la secreción de GH (GHRH), la ghrelina y la somatostatina (SS)^{5,6}. Además, varios neurotransmisores, hormonas periféricas y señales metabólicas influyen en la secreción de GH.

El mecanismo fisiopatológico responsable de la hiposecreción de GH en la obesidad es, probablemente, multifactorial. La síntesis de GH verosímilmente es normal. Se ha demostrado que los varones obesos presentan un doble defecto en la dinámica de la GH, que afecta tanto a su secreción como a su aclaramiento⁷. Sin embargo, la severidad del déficit secretor es proporcional al grado de obesidad y la producción diaria de GH está mucho más alterada que su aclaramiento, lo que indica que la alteración más importante es el defecto secretor.

Tres posibles mecanismos podrían explicar la alteración de la secreción de GH: 1. *disfunción a nivel de la regulación hipotalámica* (ya sea un déficit crónico de la secreción de GHRH y/o una hipersecreción de somatostatina), 2. *disfunción a nivel hipofisario* (alteraciones en la respuesta de las células somatotropas a las señales estimuladoras y/o inhibitorias) y 3. *alteración en las señales de origen periférico que actúan a nivel hipotalámico o hipofisario*.

La pobre respuesta de GH a GHRH sugeriría la existencia de un defecto a nivel hipofisario, si bien la presencia de algún inhibidor circulante o el aumento en la secreción hipotalámica de SS también podrían explicar este hecho. En realidad, hay bastantes datos que sugieren que, en humanos, la obesidad se asocia a un aumento del tono somatostatinérgico hipotalámico. Para neutralizar el tono somatostatinérgico, se ha usado la piridostigmina^{8,9} en combinación con varios estímulos. En los sujetos normales el tratamiento con piridostigmina aumenta la respuesta de GH a GHRH. En los obesos la administración de GHRH o piridostigmina solas no modifica significativamente la secreción de GH; sin embargo, la administración combinada de GHRH y piridostigmina induce una respuesta de GH muy superior a la suma de las respuestas obtenidas tras la administración de cada una de estas sustancias por separado. Este dato sugiere que, en la obesidad, la secreción endógena de GHRH está conservada y que las células somatotropas están intactas y funcionantes. El hecho de que en los obesos la secreción de GH inducida por GHRH tras la administración de piridostigmina sea inferior a la respuesta obtenida en los sujetos normales podría deberse a la existencia de una inhibición crónica de las células somatotropas. En los obesos la respuesta de GH a clonidina y a arginina también está disminuida. La administración de piridostigmina aumenta la respuesta de GH a cualquiera de estos dos estímulos. El hecho de que en los obesos la piridostigmina induzca una respuesta sinérgica cuando se administra con arginina o clonidina, mientras que en los sujetos normales sólo induzca efectos aditivos¹⁰, apoya la hipótesis de que el tono somatostatinérgico es mayor en la obesidad que en los sujetos con normopeso.

La retirada de una infusión de somatostatina (SSIW) provoca un aumento rebote de los niveles de GH en humanos¹¹ y aumenta la respuesta de GH a GHRH¹¹⁻¹³. La exposición mantenida a niveles altos de SS exógena suprimiría la liberación de SS endógena, de tal modo que el GHRH hipotalámico actuaría sin oposición de la SS cuando se suspende su perfusión de SS exógena. En un estudio de nuestro grupo¹⁴ el test de SSIW no aumentó la secreción de GH en obesos y el test combinado de SSIW+GHRH resultó en una secreción de GH inferior en el grupo de obesos que en el grupo control. No está clara la razón de la diferencia de las respuestas de GH a GHRH tras la SSIW entre sujetos normales y obesos, aunque se pueden postular varias hipótesis. Una posibilidad sería que en los sujetos obesos persistiera la secreción endógena de SS durante la administración de SS exógena. Sin embargo, el hecho de que la dosis infundida de SS esté en rango farmacológico hace improbable esta explicación. Alternativamente podría ser que los receptores de SS estuvieran regulados a la baja en los sujetos obesos, como se ha demostrado que ocurre en las ratas Zucker¹⁵. Si este fuera el caso, la exposición continua a SS exógena podría no suprimir el tono somatostatinérgico endógeno, lo que explicaría una menor respuesta al test de SSIW en los obesos que en los controles. En animales obesos hay evidencia de que una hipoactividad de GHRH juega un papel en la hiposecreción de hormona de crecimiento. El hecho de que en nuestro estudio la respuesta de GH a GHRH tras la SSIW esté abolida en los obesos va en contra de que una hipoactividad de GHRH juegue un papel fundamental en la hiposecreción de GH en la obesidad humana.

La ghrelina es un potente estímulo para la liberación de GH, actuando a través de receptores de secretagogos de GH (GHS) hipotálamo-hipofisarios. Nosotros hemos estudiado la secreción de GH tras la administración de GHRP-6, un GHS sintético. En los sujetos obesos se produce una secreción masiva de GH tras la administración combinada de GHRH+GHRP-6^{16,17}. Este dato indica que, en la obesidad, algún factor está inhibiendo la liberación de GH, pero no su síntesis. Por otro lado, la respuesta de GH a GHRH+GHRP-6 en los sujetos obesos es inferior a la respuesta que se obtiene en sujetos normales¹⁸, lo que sugiere que un hipotético déficit de ghrelina no es el único mecanismo fisiopatológico responsable de la alteración de la secreción de GH en la obesidad.

Otro posible mecanismo responsable de la alteración de la secreción de GH sería la presencia de algún inhibidor circulante. El IGF-I ejerce un feed-back negativo sobre la secreción de GH actuando a nivel hipofisario e hipotalámico. Sin embargo, en general los autores no han encontrado niveles de IGF-I significativamente diferentes en los sujetos obesos, ni existe correlación entre niveles de IGF-I y grado de obesidad¹⁹. Recientemente se ha demostrado que la administración de una dosis baja de rhIGF-I inhibe la respuesta de las células somatotropas a GHRH tanto en obesos como en sujetos normales. Este dato indica que la sensibilidad de las células somatotropas al efecto inhibitorio de rhIGF-I está conservado en la obesidad, lo que hace más improbable que la hiposecreción de GH en este contexto se deba a una mayor inhibición de la célula somatotropas mediada por IGF-I.

Los niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) inhiben la respuesta de GH a GHRH, lo que sugiere que los FFA inhiben

la secreción de GH actuando a nivel hipofisario. En los obesos, la disminución aguda de los niveles de FFA con acipimox restablece la respuesta de las células somatotropas a piridostigmina, GHRH y GHRH+GHRP-6²⁰. Este y otros estudios indican que la elevación de los niveles de FFA juega un papel importante en la disminución de la secreción de GH en la obesidad^{21,22}.

En resumen, en la obesidad existe una disminución de la secreción espontánea e inducida de hormona de crecimiento. El mecanismo fisiopatológico responsable de esta alteración es, probablemente, multifactorial. La hipersecreción crónica de somatostatina y la elevación de los niveles plasmáticos de FFA juegan un papel fundamental y, posiblemente, coexista también alguna alteración menor de las células somatotropas (Figura 1).

Se desconoce cómo se desarrollan estos cambios una vez que se inicia la obesidad. Permanece sin resolver si este defecto en la secreción de GH juega algún papel importante en la perpetuación de la obesidad.

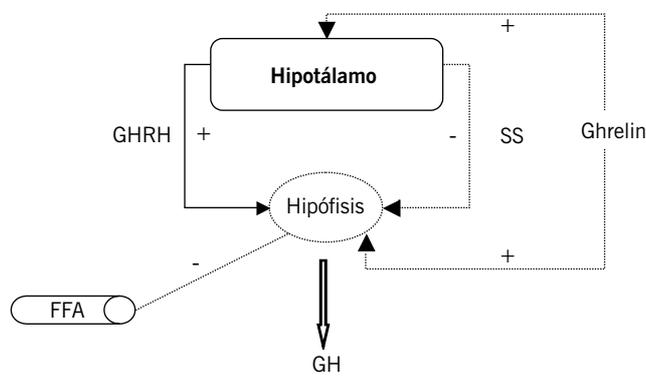
Eje gonadotropo

Mujeres

La obesidad aumenta la incidencia de hiperandrogenismo y alteraciones menstruales y reduce las ovulaciones espontáneas y la probabilidad de embarazo²³. Las mujeres obesas tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico. De todas las mujeres con hiperandrogenismo, un subgrupo está constituido por mujeres obesas, que presentan hiperinsulinismo y una ratio LH/FSH normal²⁴.

La distribución abdominal de la grasa²⁵⁻²⁸ parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de estas alteraciones, ya que se asocia a modificaciones en la secreción y metabolismo de los andrógenos y su proteína transportadora (SHBG). La obesidad abdominal se caracteriza por una alta tasa de producción de andrógenos que se unen a SHBG²⁹ y andrógenos que no se unen a SHBG³⁰. El hiperinsulinismo se ha relacionado con el desarrollo de hiperandrogenismo en las mujeres premenopáusicas a través de sus efectos directos sobre el ovario. También como consecuencia del hiperinsulinismo los niveles plasmáticos de SHBG disminuyen^{31,32}. Debido a una mayor reducción de las concentraciones de SHBG, el porcentaje de

Figura 1. Mecanismos implicados en el déficit de secreción de GH de la obesidad humana



testosterona libre tiende a ser más alto en las mujeres con obesidad abdominal que en las mujeres con una distribución gluteofemoral de la grasa. La reducción de la SHBG favorece el aumento del metabolismo de los andrógenos, de manera que, en cierta medida, el aumento en la producción de andrógenos se ve compensada por un aumento en su metabolismo. A pesar de la fuerte correlación entre hiperandrogenismo e IMC, solo las mujeres que presentan un aumento en la actividad de la 5-alfa-reductasa tiene mayor riesgo de desarrollar hirsutismo³³.

Las mujeres obesas también presentan un aumento en la tasa de producción de estrógenos. Esto es debido a varios factores, incluyendo la reducción de la SHBG, la disminución de la formación de metabolitos inactivos y, fundamentalmente, al aumento en la aromatización periférica de los andrógenos en el tejido adiposo. Globalmente estas modificaciones conllevan un aumento del ratio de estrógenos activos/estrógenos inactivos. Sin embargo, los niveles plasmáticos de estrógenos están habitualmente dentro del rango normal o sólo ligeramente elevados en las mujeres obesas, especialmente en las premenopáusicas. Este hecho podría deberse a la capacidad de la grasa de almacenar estrógenos³⁴. Tampoco se han encontrado diferencias sistemáticas en las concentraciones plasmáticas de estrógenos entre mujeres con distintos patrones de distribución de la grasa corporal.

Varones

En los varones obesos los niveles plasmáticos de SHBG y testosterona total y libre disminuyen progresivamente con el aumento de peso corporal³⁵. Sin embargo, los niveles de testosterona libre se mantienen dentro del rango normal hasta que se desarrolla una obesidad severa (IMC>40). Los niveles plasmáticos de androstendiona y DHT son normales o están ligeramente disminuidos³⁶. Como consecuencia del aumento de la conversión periférica de los andrógenos de origen adrenal a estrógenos, en la obesidad masculina existe un aumento de la tasa de producción de estrógenos, si bien los niveles plasmáticos de los principales estrógenos están dentro del rango de la normalidad o sólo ligeramente elevados³⁶. También se han descrito alteraciones en la secreción de gonadotropinas, especialmente una reducción de la secreción de LH, como consecuencia de la disminución de la amplitud de los pulsos de LH, sin que se produzcan cambios en el número de pulsos³⁷. Esta alteración puede deberse, al menos en parte, a la acción de los estrógenos. La disminución de la secreción de LH podría explicar la disminución de la producción de testosterona.

A pesar de estos cambios, la mayoría de los varones obesos no presentan signos clínicos de hipogonadismo. Este hecho se debe a que obesidad disminuye fundamentalmente los niveles de testosterona ligada a SHBG. Sin embargo, en la obesidad mórbida si se puede producir un estado de hipogonadismo hipogonadotropo³⁸.

Aunque los niveles plasmáticos de testosterona se relacionan inversamente con el IMC, no está claro que la testosterona se relacione con el patrón de distribución de la grasa corporal en los varones obesos.

Eje corticotropo

En los sujetos con obesidad abdominal han descrito elevaciones del cortisol libre urinario y aumento de la respuesta del

cortisol a ACTH y al estrés^{39,40}. Este aumento de la sensibilidad al estrés sugiere que la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA) en la obesidad abdominal es de origen central. También se ha descrito un patrón de secreción de cortisol patológico, con una curva diaria con niveles bajos por la mañana pero un patrón rígido a lo largo del día y una pobre respuesta a la inhibición con dexametasona^{41,42}.

El mecanismo fisiopatológico de la hiperactividad del eje HPA en la obesidad abdominal podría ser una alteración genéticamente determinada en la secreción de CRH, una respuesta neuroendocrina exagerada al estrés o una combinación de ambas. Parece que el feed-back negativo sobre el eje HPA, a través de los receptores de glucocorticoides en el sistema nervioso central, juega un papel importante en esta alteración de la secreción de cortisol. El polimorfismo de los genes que codifican estos receptores podría determinar un rango de respuestas al estrés entre los distintos sujetos con obesidad^{43,44}.

Se ha sugerido que el hipercortisolismo funcional juega un papel importante en el desarrollo de algunos comportamientos y alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad⁴⁵. El cortisol puede aumentar la producción hepática de glucosa, aumentar la resistencia periférica a la insulina y estimular la actividad de la lipoproteinlipasa en los adipocitos de la región abdominal, con el consecuente aumento de los depósitos de grasa intraabdominales.

Eje tirotropo

En la obesidad la función hipotálamo-hipófiso-tiroidea es normal⁴⁶. La pérdida de peso se acompaña de las mismas modificaciones en el patrón hormonal que las que se producen en cualquier situación de restricción de la ingesta calórica (disminución de T4 total, T3 total y libre y aumento de rT3) y que, probablemente, representan una adaptación para disminuir el gasto energético y preservar la masa magra⁴⁷.

Prolactina

Algunos autores han encontrado asociación entre obesidad y niveles basales de PRL elevados⁴⁸⁻⁵⁰ y modificaciones de su ritmo circadiano de secreción⁵¹. Es más constante, sin embargo, el hallazgo de niveles basales de PRL normales pero con una disminución de su respuesta a diversos estímulos.

La evidencia de que en la obesidad puede existir alguna alteración en la regulación hipotalámica de la secreción de PRL se deduce de la alteración de su respuesta a diversos estímulos. En algunos sujetos obesos no se observa respuesta de PRL a la hipoglucemia insulínica, mientras que sí se produce en otros sujetos igualmente obesos⁵². Mientras algunos autores han encontrado respuestas normales de PRL a TRH en los obesos, otros han encontrado respuestas disminuidas, lo que podría ser sugestivo de la existencia de una disregulación hipotalámica más amplia^{52,53}.

Un hallazgo constante en la obesidad es la normalización de los niveles plasmáticos basales de PRL en respuesta a agentes serotoninérgicos^{54,55}. Estos y otros estudios⁵⁶ sugieren la existencia de un defecto en regulación serotoninérgica de la secreción de PRL en las mujeres obesas.

Tabla 1. Resumen de alteraciones neuroendocrinas en la obesidad

Eje somatotropo	GH	Disminuida
	IGF-1	Normal
	Respuesta GH estímulos	Disminuida
Eje gonadotropo Mujeres	SHBG	Disminuida
	LH / FSH	Normal*
	Estradiol	Normal
	Testosterona libre	Normal / aumentada
Hombres	LH / FSH	Normal**
	Estradiol	Normal
	Testosterona libre	Normal**
Eje corticotropo***	Cortisol basal	Disminuido
	Cortisol libre urinario	Aumentado
	ACTH basal	Normal
	Respuesta a ACTH	Aumentada
	Supresión con DXM	Disminuida
PRL	Basal	Normal
	Respuesta a estímulos	Disminuida

*En ausencia de síndrome de ovario poliquístico; **Si IMC > 40 puede presentarse hipogonadismo hipogonadotropo; ***Obesidad abdominal

Una posible alteración de la regulación dopaminérgica podría explicar la alteración de la secreción de PRL que se produce en algunos sujetos obesos^{57,58}. En un estudio en pacientes con prolactinomas se encontró una clara asociación entre niveles elevados de PRL e IMC y entre normalización de PRL post-tratamiento y pérdida de peso⁵⁹.

Otros estudios sugieren que la hiperinsulinemia podría jugar algún papel en las alteraciones de las respuestas de PRL que se observan en la obesidad^{60,61}. La ingesta y la composición de la dieta^{48,52} también podrían modificar la respuesta de PRL a distintos estímulos en los sujetos obesos.

Estos hallazgos sugieren que las modificaciones de la secreción de PRL que se han observado en algunos obesos podrían ser secundarias a otras alteraciones que se presentan en la obesidad. Se desconoce si PRL juega algún papel en la patogenia de la obesidad humana y otras comorbilidades asociadas, como la disminución de la fertilidad (Tabla 1).

Agradecimientos

Alguno de los estudios referidos en esta revisión han sido financiados con una beca de la Xunta de Galicia (PGIDT00PXI000PR), FIS (PI021479) y el Instituto de Salud Carlos III RGTO (G03/028), España.

Bibliografía

1. Furuhashi Y, Kagaya R, Hirabayashi K, Ikeda A, Chang KT, Nishihara M, *et al.* Development of obesity in transgenic rats with low circulating growth hormone levels: involvement of leptin resistance. *Eur J Endocrinol* 2000;143:535-41.

2. Williams T, Berelowitz M, Joffe SN, Thorner MO, Rivier J, Vale W, *et al.* Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction. *N Engl J Med* 1984;311:1403-7.
3. Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, Main KM, Gotfredsen A, Skakkebae NE, *et al.* Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1407-15.
4. Kelijman M, Frohman LA. Enhanced growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone after dietary manipulation in obese and nonobese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:489-94.
5. Giustina A, Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev* 1998;19:717-97.
6. Dieguez C, Casanueva FF. Ghrelin: a step forward in the understanding of somatotroph cell function and growth regulation. *Eur J Endocrinol* 2000;142:413-7.
7. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserved the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:51-9.
8. Cordido F, Casanueva FF, Dieguez C. 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* 1989;68:290-3.
9. Muruais C, Cordido F, Morales M, Casanueva FF, Dieguez C. Corticosteroid-induced growth hormone secretion in normal and obese subjects. *Clin Endocrinol* 1991;35:485-90.
10. Cordido F, Dieguez C, Casanueva FF. Effect of central cholinergic neurotransmission enhancement by pyridostigmine on the growth hormone secretion elicited by clonidine, arginine, or hypoglycemia in normal and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1361-70.
11. Hindmarsh PC, Brain CE, Robinson ICAF, Matthew DR, Brook CGD. The interaction of growth hormone releasing hormone and somatostatin in the generation of a GH pulse in man. *Clin Endocrinol* 1991;35:353-60.
12. Tzanela M, Guyda H, van Vliet G, Tannenbaum GS. Somatostatin pretreatment enhances growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone: a potential new diagnostic approach to GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2487-94.
13. Kelijman M, Frohman LA. Impaired inhibitory effects of somatostatin on growth hormone (GH)-releasing hormone stimulation of GH secretion after short term infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:157-63.
14. Alvarez P, Isidro L, Leal-Cerro A, Casanueva FF, Dieguez C, Cordido F. Effect of withdrawal of somatostatin plus GH-releasing hormone as a stimulus of GH secretion in obesity. *Clin Endocrinol* 2002;56:487-92.
15. Aribat T, Finkelstein JA, Gaudreau P. Alteration of somatostatin but not growth hormone releasing factor pituitary binding sites in obese Zucker rats. *Reg Peptides* 1991;36:263-70.
16. Cordido F, Peñalva A, Dieguez C, Casanueva FF. 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* 1993;76:819-23.
17. Cordido F, Peñalva A, Peinó R, Casanueva FF, Dieguez C. Effect of combined administration of growth hormone (GH)-releasing hormone, GH-releasing peptide-6, and pyridostigmine in normal and obese subjects. *Metabolism* 1995;44:745-8.
18. Cordido F, Alvarez-Castro P, Isidro L, Casanueva F, Dieguez C. 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* 2003;149:117-22.
19. Cordido F, Casanueva FF, Vidal J, Dieguez C. Study of insulin-like growth factor I in human obesity. *Horm Res* 1991;36:187-91.
20. Cordido F, Peinó R, Peñalva A, Alvarez C, Casanueva FF, Dieguez C. Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:914-8.
21. Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Lee H, Nam MS, Cho JH, Huh KB. Long-term administration of acipimox potentiates growth hormone response to growth hormone-releasing hormone by decreasing serum free fatty acid in obesity. *Metabolism* 1996; 45:594-7.
22. Cordido F, Fernandez T, Martínez T, Peinó R, Dieguez C, Casanueva F. Effect of acute pharmacological reduction of plasma free fatty acids on GHRH-induced GH secretion in obese adults with and without hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 4350-4.
23. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2002;26:883-96.
24. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58: 487-91.
25. Evans DJ, Barth JH, Burke CW. Body fat topography in women with androgen excess. *Int J Obes* 1988;12:157-62.
26. Seidel JC, Cigolini M, Charzewska J, Ellsinger BM, Di Biase G, Bjorntorp P, *et al.* Androgenicity in relation to body fat distribution and metabolism in 38-year-old women. The European Fat Distribution Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:21-34.
27. Leenen R, van der Kooy, Seidell JC, Deurenberg P, Koppeschaar HP. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1515-20.
28. Seidell JC, Cigolini M, Deurenberg P, Oosterlee A, Doornbos G. Fat distribution, androgens and metabolism in nonobese women. *Am J Clin Nutr* 1989;50:269-73.
29. Samojlik E, Kirschner MA, Silber D, Schneider G, Ertel NH. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59: 949-54.
30. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel NH. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70: 473-9.
31. Preziosi P, Barret-Connor E, Papoz L, Roger M, Saint-Paul M, Nahoul K, *et al.* Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:283-7.
32. Nader S, Charles MA, Saad MF, Berkowitz AS, Bogardus C. Serum androgens in hyperinsulinemic Pima Indian and obese Caucasian women and their response to short-term insulin infusion. *J Endocrinol Invest* 1993;16:403-6.
33. Giagulli VA, De Pergola G, Giorgino F, Cignarelli M, Abbaticchio G, Vermeulen A, *et al.* Increased free testosterone but normal 5 alpha-reduced testosterone metabolites in obese premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;36:553-8.
34. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril* 1989;52:703-25.
35. Zumoff B, Strain G, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, *et al.* Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:929-31.

36. Pasquali R, Vicennati V. Obesity and hormonal abnormalities. En: Björntorp P, John Wiley & Sons eds. *International Textbook of obesity*. Chichester, 2001;225.
37. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1140-6.
38. Smith SR. The endocrinology of obesity. *Endocr Metab Clin North Am* 1996;25:921-42.
39. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Björntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in premenopausal women. *Metabolism* 1992;41:882-6.
40. Pasquali R, Contobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flamia R, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:341-6.
41. Ljun T, Andersson B, Bengtsson BA, Björntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res* 1996;4:277-82.
42. Björntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes* 2000;24(Suppl 2):S80-S85.
43. Buemann B, Vohl MC, Chagnon M, Chagnon YC, Sapon J, Perusse L, et al. Abdominal visceral fat is associated with a BclI restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997;5:186-92.
44. Rosmond R, Chagnon Y, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Carlsson B, et al. A glucocorticoid receptor gene is associated with abdominal obesity, leptin and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res* 2000;8:211-8.
45. Björntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome-a neuroendocrine disorder?. *Br J Nutr* 2000;83 (Suppl 1):S50-S55.
46. Roti E, Minelli R, Salvi M. Thyroid hormone metabolism in obesity. *Int J Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S113-115.
47. Kaptein EM, Fisler JS, Duda MJ, Nicoloff JT, Drenick EJ. Relationship between the changes in serum thyroid hormone levels and protein status during prolonged protein supplemented caloric deprivation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:1-15.
48. Rojdmarm S, Rossner S. Decreased dopaminergic control of prolactin secretion in male obesity: normalization by fasting. *Metabolism* 1991;40:191-5.
49. Hankinson SE, Willet WC, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Alcohol, height and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:1297-302.
50. Baptista T, Lacruz A, Meza T, Contreras Q, Delgado C, Mejias MA, et al. Antipsychotic drugs and obesity: is prolactin involved?. *Can J Psychiatry* 2001;46:829-34.
51. Copinschi G, Dehaet MH, Brian JP, Leclercq R, L'Hermite M, Robyn C, et al. Simultaneous study of cortisol, growth hormone and prolactin nycthemeral variations in normal and obese subjects. Influence of prolonged fasting in obesity. *Clin Endocr* 1978;9:15-23.
52. Kopelman PG, Pilkington TRE, White N, Jeffcoate SL. Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in massive obesity. *Lancet* 1979;7:747-9.
53. Donders SHJ, Pieters GF, Heeval JG, Ross HA, Smals AG, Kloppenborg PW. Disparity of thyrotrophin (TSH) and prolactin responses to TSH-releasing hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:56-9.
54. Altomonte L, Zoli A, Alessi F, Ghirlanda G, Manna R, Greco AV. Effect of fenfluramine on growth hormone and prolactin secretion in obese subjects. *Horm Res* 1987;27:190-4.
55. Pijl H, Koppeschaar HP, Willekens FL, Frolich M, Meinders AE. The influence of serotonergic neurotransmission on pituitary hormone release in obese and non-obese females. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;128:319-24.
56. Scaglione R, Aversa MR, Dichiaro MA, Barbagallo CM, Mazzola G, Montalto G, et al. Thyroid function and release of thyroid-stimulating hormone and prolactin from the pituitary in human obesity. *J Int Med Res* 1991;19:389-94.
57. Guzzaloni G, Grugni G, Moro D, Cal G, Tonelli E, Ardizzi A, et al. Thyroid-stimulating hormone and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone in juvenile obesity before and after hypocaloric diet. *J Endocrinol Invest* 1995;18:621-9.
58. Kopelman PG, Finer N, White N, et al. Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in obesity. *J Obes Weight Regul* 1983;2:172-80.
59. Greenman Y, Tordjman K, Stern N. Increased body weight associated with prolactin secreting pituitary adenomas: weight loss with normalisation of prolactin levels. *Clin Endocr* 1998; 48:447-53.
60. Weaver JU, Noonan K, Kopelman PG. An association between hypothalamic-pituitary dysfunction and peripheral endocrine function in extreme obesity. *Clin Endocr (Oxf)* 1991;35:97-102.
61. Weaver JU, Noonan K, Kopelman PG. Impaired prolactin secretion and body fat distribution in obesity. *Clin Endocr (Oxf)* 1990;32:641-6.