

Concentraciones de estradiol y acetato de noretisterona y mediciones antropométricas en menopáusicas obesas y no obesas

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra-Velásquez, Mg. Sc. Nadia Reyna-Villasmil, Lics. Jorly Mejía-Montilla, Ina Flores-Montero

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia

RESUMEN

Objetivo: Determinar los efectos de la combinación estradiol y acetato de noretisterona sobre las concentraciones hormonales y las mediciones antropométricas en menopáusicas obesas y no obesas.

Ambiente: Consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

Métodos: Se seleccionaron 60 menopáusicas, treinta de las cuales fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario. El otro grupo de mujeres no utilizaba ni tenía antecedentes del uso de ningún tipo o combinación de terapia hormonal de reemplazo. Se determinaron el peso, talla, estrona, estradiol, hormona del crecimiento, factor I similar a la insulina, cortisol y androstenodiona.

Resultados: La estrona y el estradiol fueron mayores en las usuarias de estradiol y acetato de noretisterona comparado con las no usuarias ($P < 0,05$). Las obesas usuarias de la combinación tenían mayores concentraciones de estradiol que las usuarias no obesas ($P < 0,05$). Las no obesas usuarias de la combinación tenían concentraciones mayores de hormona de crecimiento que el resto de las menopáusicas ($P < 0,05$). Las concentraciones de factor I similar a la insulina fueron significativamente menores en las obesas usuarias de la combinación ($P < 0,05$). Las no obesas usuarias de estradiol y acetato de noretisterona tenían concentraciones de cortisol significativamente mayores ($P < 0,05$).

Conclusión: El uso de estradiol y acetato de noretisterona produce un aumento significativo en las concentraciones de hormona del crecimiento y cortisol con concentraciones significativamente más bajas de factor I similar a la insulina en las menopáusicas no obesas. La combinación debe ser utilizada de forma racional en las menopáusicas obesas debido a las altas concentraciones séricas de estrógenos que se observan.

Palabras clave: Menopausia. Concentraciones hormonales. Mediciones antropométricas. Obesidad.

SUMMARY

Objective: To determine the effects of estradiol and norethisterone acetate on hormonal concentrations and anthropometric measures in obese and non obese postmenopausal women.

Setting: "Dr. Urquinaona" Central Hospital. Maracaibo, Estado Zulia.

Methods: Sixty postmenopausal women were selected, thirty of them were treated with 2 mg of estradiol and 1 mg norethisterone acetate daily. The other group of patients did not have history or use any kind or combination of hormonal replacement therapy. Weight, height, estrone, estradiol, growth hormone, insulin-like growth factor I, cortisol and androstenodione were measured.

Results: Estrone and estradiol were higher in estradiol and norethisterone acetate users compared with non users ($P < 0.05$). Obese users of the combination had higher concentrations of estradiol than non obese users ($P < 0.05$). Non obese users of the combination had higher concentrations of growth hormone than other groups of postmenopausal women. Concentrations of insulin-like growth factor I were significantly lower in obese women users of combination ($P < 0.05$). Non obese users of estradiol-norethisterone acetate had concentrations of cortisol significantly higher.

Conclusions: The use of estradiol-norethisterone acetate produces a significant increase in growth hormone and cortisol concentrations with significant lower concentrations of insulin-like growth factor I in non obese postmenopausal women. Combinations should be used carefully in obese women due to high serum concentrations observed.

Key words: Menopause. Hormonal concentrations. Anthropometric measures. Obesity.

INTRODUCCIÓN

Los cambios en las concentraciones de las hormonas circulantes relacionados con el envejecimiento y la menopausia han sido asociados con modificaciones en la composición de los tejidos blandos de la mujer (1-4). La disminución en las concentraciones séricas de estrógenos, hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) se ha relacionado con aumento del tejido adiposo, especialmente con una distribución androide de la grasa y pérdida de masa muscular en la menopausia (5-8). La obesidad, junto a lo previamente descrito, está asociada con alteraciones hormonales, incluyendo aumento de estrógenos, andrógenos y cortisol, y disminución de las concentraciones de GH e IGF-1 (6,7,9-12).

El uso de terapia hormonal (TH) aumenta las concentraciones de estrógenos, GH y disminuye los de IGF-1 (13-15), sin afectar las concentraciones totales de andrógenos (16). La TH parece evitar los efectos de la deficiencia de estrógenos sobre la distribución central de la grasa en la menopáusica (17,18). La administración de GH en la mujer mayor ha producido disminución en la cantidad de grasa y aumento de la masa muscular (19). Por lo tanto, es posible que las altas concentraciones de GH en las menopáusicas usuarias de TH puedan estar asociado con una mayor distribución ginecoide de la grasa y de la masa muscular total.

El objetivo de la investigación fue determinar los efectos de la combinación estradiol y acetato de noretisterona sobre las concentraciones hormonales y las mediciones antropométricas en menopáusicas obesas y no obesas.

MÉTODOS

Se seleccionaron para el estudio 60 menopáusicas, atendidas en forma ambulatoria en la consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Todas tenían entre 40 y 60 años de edad, fumaban menos de 5 cigarrillos diarios y eran normotensas (menos de 140/90 mmHg). Las mujeres con historia previa de síntomas asociados a enfermedad cardíaca, cerebrovascular, tromboembólica, hepática o renal fueron excluidas. La menopausia se consideró si las menstruaciones habían cesado por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio. El estado menopáusico se confirmó por concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH) sérica mayor de 35 UI/L y estradiol menor de 30 pg/mL. Se les realizó

electrocardiograma a todas las menopáusicas y las que presentaron resultados anormales fueron excluidas del estudio. Ninguna refirió realizar ejercicios físicos de manera regular.

Treinta de las menopáusicas que utilizaron terapia hormonal fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona (E-AN) por un promedio de 1,3 años. El grupo restante de menopáusicas no utilizaban ni tenían antecedentes del uso de ningún tipo o combinación de TH.

Se determinó el peso y la talla. El índice de masa corporal (IMC) se calculó como el resultado del peso (en kilogramos) dividido entre la talla (metros) al cuadrado. Las circunferencias de la cintura y la cadera se midieron usando una cinta métrica. La circunferencia de la cintura se midió en la circunferencia abdominal más corta. Se dividieron en dos grupos: menopáusicas no obesas (< 25 kg/m² y circunferencia de la cintura < 80 centímetros) y obesas (> 30 kg/m² y circunferencia de la cintura > 80 centímetros).

Las muestras de sangre se tomaron en la mañana después de por lo menos 12 horas de ayuno, para determinar las concentraciones de estrona, estradiol, GH, IGF-1, cortisol y androstenodiona. Los esteroides séricos, cortisol y la GH se cuantificaron por radioinmunoensayo. Debido a las bajas concentraciones de GH en las menopáusicas, se tomó una doble cantidad de muestra para aumentar la sensibilidad de la prueba. Los coeficientes de variación inter e intraensayo para todos los ensayos fue < 10 %.

Los datos se reportan como promedio ± desviación estándar. Las diferencias entre los 2 grupos (mujeres que utilizaban y no utilizaban E-AN y las obesas y no obesas) se analizaron con la prueba t de Student para muestras independientes. Se usó el ANOVA con pos-test de Tukey para las comparaciones múltiples para detectar las diferencias entre las menopáusicas agrupadas por la presencia de obesidad y uso de E-AN. P < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características de las menopáusicas usuarias y no usuarias de E-AN se muestra en el Cuadro 1. Las usuarias E-AN no tenían diferencias significativas en la edad y en los años de menopausia comparado con las no usuarias de E-AN (P > 0,05). Se encontraron diferencias significativas entre los grupos que utilizaban y no utilizaban E-AN en las

ESTRADIOL Y ACETATO DE NORETISTERONA

concentraciones de estrona, estradiol, GH, IGF-1 y cortisol (Cuadro 1). Las concentraciones de estrona y estradiol fueron significativamente mayores en las menopáusicas usuarias de E-AN ($P < 0,05$). También las concentraciones de GH y cortisol fueron mayores y los de IGF-1 fueron menores en el grupo que utilizaba E-AN ($P < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas en las medidas antropométricas ($P = NS$).

Para determinar cómo las concentraciones hormonales y las medidas antropométricas estaban influenciados por la adiposidad, se compararon los datos de las menopáusicas no obesas y obesas. Las características se muestran en el Cuadro 2. Las concentraciones de estradiol fueron significativamente mayores, mientras que las concentraciones de GH e IGF-1 fueron significativamente más bajas en las obesas ($P < 0,05$). Todos los parámetros de las medidas antropométricas fueron significativamente mayores en el grupo de obesas comparado con el grupo de no obesas ($P = NS$).

Cuadro 1

Características y concentraciones hormonales en las menopáusicas usuarias y no usuarias de E-AN

	Usuarias de E-AN (n = 30)	No usuarias de E-AN (n = 30)
Edad, años	51,1 ± 4,3	49,3 ± 3,2
Tiempo de menopausia, años	1,9 ± 0,6	2,2 ± 0,7
Estrona, pg/mL	131,2 ± 81,7**	26,5 ± 9,2
Estradiol, pg/mL	48,5 ± 15,1*	11,8 ± 7,1
Hormona del crecimiento, ng/mL	1,49 ± 1,39*	0,60 ± 0,55
IGF-1, ng/mL	119,0 ± 37,3*	166,4 ± 59,4
Cortisol, g/dL	29,5 ± 9,7*	22,2 ± 6,9
Androstenodiona, ng/mL	1,68 ± 0,56	1,82 ± 0,74
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,0 ± 5,2	25,7 ± 3,9
Circunferencia cintura, cms	85,6 ± 9,6	83,6 ± 6,5
Circunferencia cadera, cm	103,6 ± 8,6	105,6 ± 7,5
Relación cintura / cadera	0,82 ± 0,3	0,79 ± 0,1

* $P < 0,05$

** $P < 0,001$

Cuadro 2

Características y concentraciones hormonales en menopáusicas obesas y no obesas

	Obesas (n = 33)	No obesas (n = 27)
Edad, años	50,7 ± 3,1	50,8 ± 4,1
Tiempo de menopausia, años	2,4 ± 1,8	2,0 ± 0,7
Estrona, pg/mL	93,1 ± 80,6	85,3 ± 71,8
Estradiol, pg/mL	52,6 ± 46,6*	29,3 ± 26,6
Hormona del crecimiento, ng/mL	0,75 ± 0,72*	1,33 ± 1,2
IGF-1, ng/mL	110,3 ± 37,7*	154,7 ± 66,0
Cortisol, µg/dL	24,8 ± 8,9	26,9 ± 9,5
Androstenodiona, ng/mL	1,89 ± 0,83	1,77 ± 0,69
Índice de masa corporal, kg/m ²	32,3 ± 3,6**	23,4 ± 2,5
Circunferencia cintura, cm	94,6 ± 8,0**	73,9 ± 5,2
Circunferencia cadera, cm	114,3 ± 8,3**	96,4 ± 4,2
Relación cintura / cadera	0,83 ± 0,07*	0,76 ± 0,04

* $P < 0,05$

** $P < 0,001$

Las concentraciones hormonales y las mediciones antropométricas en las obesas y no obesas usuarias y no usuarias de E-AN se presentan en el Cuadro 3. Las concentraciones de estrona y estradiol fueron mayores en las usuarias de E-AN comparado con las no usuarias ($P < 0,05$). Las obesas usuarias de la combinación tenían mayores concentraciones de estradiol que las usuarias de E-AN no obesas ($P < 0,05$). Las no obesas usuarias de E-AN tenían concentraciones mayores de GH que las menopáusicas del otro grupo ($P < 0,05$). Las concentraciones de IGF-1 fueron significativamente menores en las obesas usuarias de E-AN comparado con las no obesas no usuarias ($P < 0,05$). Las no obesas que utilizaban E-AN tenían concentraciones de cortisol significativamente mayores comparado con no obesas y obesas que no empleaban la combinación ($P < 0,05$).

Cuadro 3

Características y concentraciones hormonales en posmepáusicas obesas y no obesas usuarias y no usuarias de E-AN

	Obesas		No obesas	
	No usuarias de E-AN (n = 14)	Usuarias de E-AN (n = 19)	No usuarias de E-AN (n = 13)	Usuarias de E-AN (n = 14)
Edad, años	50,8 ± 4,3	50,9 ± 4,9	50,5 ± 4,8	50,2 ± 5,4
Estrona, pg/mL	21,6 ± 8,1 ¹	163,7 ± 51,3 ^{&†}	12,4 ± 4,5 ¹	148,6 ± 92,4 ^{&†}
Estradiol, pg/mL	13,1 ± 9,6 ¹	71,6 ± 20,1 ^{&†}	6,8 ± 3,5 ¹	52,1 ± 17,3 ^{&†1}
Hormona de crecimiento, ng/dL	0,61 ± 0,52 ¹	0,89 ± 0,64	0,71 ± 0,30 ¹	1,91 ± 1,01 ^{&†}
IGF-1, ng/mL	126,4 ± 34,1	105,0 ± 46,3 ^{&}	164,1 ± 46,1 ¹	122,2 ± 53,6
Cortisol, µg/dL	23,5 ± 8,6	26,3 ± 9,1	23,2 ± 7,6	30,7 ± 9,8
Índice de masa corporal, kg/m ²	32,1 ± 3,6 ^{&}	32,6 ± 1,4 ^{&}	23,1 ± 2,3 ¹	23,2 ± 1,3 ¹
Circunferencia cintura, cm	92,1 ± 9,4 ^{&}	90,9 ± 5,8 ^{&}	73,8 ± 3,5 ¹	73,3 ± 4,7 ¹
Circunferencia cadera, cm	109,1 ± 4,2 ^{&}	112,6 ± 6,3 ^{&}	98,0 ± 4,7 ¹	96,8 ± 2,8 ¹
Relación cintura/cadera	0,85 ± 0,08 ^{&}	0,82 ± 0,06 ^{&}	0,75 ± 0,03 ¹	0,76 ± 0,03 ¹

[&] P < 0,05 con las no obesas no usuarias de THR.

[†] P < 0,05 con las obesas no usuarias de THR.

¹ P < 0,05 con las obesas usuarias de THR.

DISCUSIÓN

Se confirmó que el E-AN aumentan las concentraciones de estrógenos y GH, y disminuye la IGF-1. Las mayores concentraciones de GH acompañaron el aumento de las concentraciones de estrógeno en usuarias de E-AN. La TH oral, pero no la transdérmica, aumenta la secreción de GH a través de una reducción de la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis, disminuyendo la actividad de la IGF-1 circulante, producto de la disminución de las concentraciones totales de IGF-1 (13,14) y aumento de las concentraciones de la proteína 1 fijadora de IGF-1 (IGFBP-1) (14). En los resultados de la investigación, se observaron altas concentraciones de GH sólo en las no obesas usuarias de E-AN. Se ha sugerido que la reducción de la IGFBP-1 aumenta la IGF-1 libre, lo cual puede resultar en disminución de la secreción de GH por aumento de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis en las obesas (9,20). Además, la disminución de la secreción basal y pulsátil de GH (11) y el aumento de la depuración de ésta (12) contribuye a las bajas concentraciones encontradas en las obesas.

El tratamiento con estradiol disminuye la síntesis y secreción de IGF-1 (15). Además, las bajas concentraciones de GH provocan una disminución

en la producción de IGF-1 en el hígado y los adipocitos, pero el aumento de la grasa puede producir concentraciones casi normales de IGF-1 en la obesidad (20). Esta correlación inversa entre la grasa abdominal y la IGF-1 ha sido demostrada previamente (6). Más aún, los resultados de esta investigación muestran que la E-AN tiene un efecto negativo sobre las concentraciones de IGF-1. Cuando las obesas fueron estratificadas en usuarias y no usuarias de E-AN, aquellas que eran usuarias de E-AN tenían las concentraciones más bajas de IGF-1.

Como se ha reportado en estudios previos, se encontró que las mujeres usuarias de E-AN tenían concentraciones de cortisol mayores que las mujeres no usuarias (21-23). Se confirmó que las menopáusicas obesas no usuarias de E-AN no tenían diferencias en las concentraciones de cortisol a las no obesas (24). En las usuarias de E-AN, sin embargo, las concentraciones de cortisol fueron mayores en las no obesas. Se ha descrito un efecto estimulador sobre la síntesis de proteínas hepáticas (IGFBP-1, globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) y globulina fijadora de cortisol (CBG) en asociación con el uso de TH (15,16,25,26). La fijación del cortisol a la CBG resulta en una disminución en la tasa de depuración metabólica que aumenta las

concentraciones de cortisol (25,26). En contraste, se conoce que la disminución de la síntesis de CBG resulta en más hormona libre y una mayor excreción urinaria de cortisol que puede llevar a concentraciones más bajas de este en la menopáusica obesa (27,28).

Otros estudios han encontrado que la masa y distribución de grasa no varían con el uso de TH en menopáusicas (5,29). En contraste, estudios prospectivos han revelado que el uso prolongado de la TH (2 a 3 años) puede mejorar la distribución de la grasa, evitando el aumento de la grasa abdominal (17,18). Sin embargo, se ha sugerido que la TH no puede prevenir la acumulación de grasa en las piernas durante 3 años de uso (17). Se encontró una distribución grasa aparentemente más ginecoide en las usuarias obesas que en las no usuarias, lo que puede reflejar una mayor acumulación relativa de grasa en las caderas que en la cintura, y que no puede ser neutralizada por los efectos hormonales (17). Sin embargo, la circunferencia de la cintura, mejor indicador de la grasa abdominal total que la relación cintura / cadera, fueron similares para ambos grupos de obesas. Aunque las obesas tienen concentraciones más altas de estrógenos que las no obesas (30). Se reconoce que la TH disminuye las concentraciones de estrógeno libres por aumento de la GFHS (5,16). Además, las altas concentraciones de estradiol en las obesas usuarias, como resultado del uso de TH (exógena) y obesidad (endógena), pueden no tener efectos significativos sobre la masa de grasa, posiblemente debido al aumento de la GFHS, no encontrándose diferencias en el estrógeno libre en el suero, o debido a que las concentraciones de estradiol no pueden afectar el número y capacidad de los receptores de estrógenos en el adipocito (31).

En conclusión, el uso de E-AN produce un aumento significativo en las concentraciones de GH y cortisol en las menopáusicas no obesas con concentraciones significativamente menores de IGF-1, permitiendo que estas mujeres sean más sensibles a los efectos de la TH. La combinación E-AN debe ser utilizado de forma racional en las menopáusicas obesas debido a las altas concentraciones séricas de estrógenos que se observan.

REFERENCIAS

- Toth M, Tchernof A, Sites C, Poehlman E. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:502-506.
- Tremollieres F, Pouilles J, Ribot C. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1594-1600.
- Maneiro P. Menopausia. En: Magnelli A, editor. *Ginecología y Obstetricia Contemporánea.* Caracas: Editorial Arte; 2001.p.937-948.
- Zaitzman M. Terapia hormonal de reemplazo. En: Magnelli A, editor. *Ginecología y Obstetricia Contemporánea.* Caracas: Editorial Arte; 2001.p.949-964.
- Garulet M, Perex-Llamas F, Fuente T, Zamora S, Tebar F. Anthropometric, computed tomography and fat cell data in an obese population: Relationship with insulin, leptin, tumor necrosis factor-alpha, sex hormone-binding globulin and sex hormones. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:657-666.
- Maccario M, Ramunni J, Oleandri S, Procopio M, Grottoli S, Rossetto R, et al. Relationships between IGF-I and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:612-618.
- Nam S, Lee E, Kim K, Cha B, Song Y, Lim S, et al. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21:355-359.
- Roubenoff R, Rall L, Veldhuis J, Kehayias J, Rosen C, Nicolson M, et al. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: The role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1502-1506.
- Albala C, Yanez M, Devoto E, Sostin C, Zeballos L, Santos J. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20:1027-1032.
- Havelock J, Auchus R, Rainey W. The rise in adrenal androgen biosynthesis: Adrenarche. *Semin Reprod Med.* 2004;22:337-347.
- Pijl H, Langendonk J, Burggraaf J, Frolich M, Cohen A, Veldhuis J, et al. Altered neuroregulation of GH secretion in viscerally obese premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5509-5515.
- Iranmanesh A, South S, Liem A, Clemmons D, Thorner M, Weltman A, et al. Unequal impact of age, percentage body fat, and serum testosterone concentrations on the somatotrophic, IGF-I, and IGF-binding protein responses to a three-day intravenous growth hormone-releasing hormone pulsatile infusion in men. *Eur J Endocrinol.* 1998;139:59-71.
- Bellantoni M, Vittone J, Campfield A, Bass K, Harman S, Blackman M. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in younger and older postmenopausal women: A clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2848-2853.

14. Paassita M, Karjalainen A, Kervinen K, Savolainen M, Heikkinen J, Backstrom A, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and IGF-I during oral and transdermal estrogen replacement therapy: Relation to lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis*. 2000;149:157-162.
15. Borski R, Tsai W, DeMott-Friberg R, Barkan A. Regulation of somatic growth and the somatotrophic axis by gonadal steroids: Primary effect on insulin-like growth factor-1 gene expression and secretion. *Endocrinology*. 1996;137:3253-3259.
16. Stomati M, Hartmann B, Spinetti A, Mailand D, Rubino S, Albrecht A, et al. Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone-binding globulin, androgen and insulin-like growth factor-1 levels in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 1996;19:535-541.
17. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani A. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39:125-132.
18. Tchernof A, Poehlman E, Despres J. Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab*. 2000;26:12-20.
19. Maurus N, Martinez V, Rini A, Guevara-Aguirre J. Recombinant human insulin-like growth factor I has significant anabolic effects in adults with growth hormone receptor deficiency: Studies on protein, glucose, and lipid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3036-3042.
20. Maccario M, Tassone F, Grottoli S, Rossetto R, Gauna C, Ghigo E. Neuroendocrine and metabolic determinants of the adaptation of GH/IGF-I axis to obesity. *Ann Endocrinol*. 2002;63:140-144.
21. Burleson M, Malarkey W, Cacioppo J, Poehlmann K, Kiecolt-Glaser J, Berntson G, et al. Postmenopausal hormone replacement: Effects on autonomic, neuroendocrine, and immune reactivity to brief psychological stressors. *Psychosom Med*. 1998;60:17-25.
22. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, Muti P, Mure A, Rinaldi S, et al. Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:161-171.
23. Sugimoto T, Nakaoka D, Nasu M, Kanzawa M, Sugishita T, Chihara K. Age-dependent changes in body composition in postmenopausal Japanese women: Relationship to growth hormone secretion as well as serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:633-639.
24. Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, Gatta B, Roger P. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res*. 2005;13:1157-1166.
25. Bergendahl M, Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis J. Impact of age on cortisol secretory dynamics basally and as driven by nutrient-withdrawal stress. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2203-2214.
26. Misao R, Nakanishi Y, Fujimoto J, Iwagaki S, Tamaya T. Levels of sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin mRNAs in corpus luteum of human subjects: Correlation with serum steroid hormone levels. *Gynecol Endocrinol*. 1999;13:82-88.
27. Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek C, Mogensen C, Orskov H. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995;44:37-44.26.
28. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism*. 1992;41:882-886.
29. Ryan A, Nicklas B, Berman D. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2002;25:127-133.
30. Szymczak J, Milewicz A, Thijssen J, Blankenstein M, Daroszewski J. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids*. 1998;63:319-321.
31. Pedersen S, Hansen P, Lund S, Andersen P, Odgaard A, Richelsen B. Identification of oestrogen receptors and oestrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:262-269.

Correspondencia a:
Hospital Central "Dr. Urquinaona"
Final Av. El Milagro.
Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.
Teléfono: 0416-7627889.
E-mail: sippenbauch@medscape.com