

Cambios hormonales en la obesidad mórbida

Claudio Liberman G.⁽¹⁾

Introducción

La obesidad mórbida es una condición asociada a múltiples cambios hormonales y metabólicos, en su mayor parte relacionados con el aumento masivo del contenido de grasa corporal. En general, estos cambios tienden a corregirse con el tratamiento y la normalización del peso corporal. Para el médico es importante conocerlos no solo para hacer un diagnóstico diferencial adecuado, sino también para tratar y prevenir sus efectos patológicos. Por otra parte, la obesidad mórbida puede deberse a un trastorno endocrino primario como el síndrome de Cushing y la acromegalia. Sin embargo, habitualmente estas endocrinopatías presentan manifestaciones clínicas características y alteraciones de laboratorio que permiten su diagnóstico. El hipotiroidismo puede exacerbar la obesidad, pero aisladamente no puede ser la causa de la obesidad mórbida. Sin embargo, siempre es importante detectarlo con exámenes hormonales y tratarlo oportunamente. El exceso de grasa se acumula en diferentes regiones corporales siguiendo un patrón genético y hormonal propio de

⁽¹⁾Sección Endocrinología,
Departamento de
Medicina HCUCCh.

cada individuo. Los esteroides secretados por la glándula suprarrenal y las gónadas aumentan la acumulación de grasa en la región central. El exceso de grasa corporal en la obesidad mórbida surge de un balance positivo entre la ingesta y el gasto calórico. La diferencia entre las calorías que ingresan y las que se gastan puede ser pequeña, pero siendo un proceso continuo pueden producir una acumulación masiva de tejido graso. Se ha demostrado que un balance positivo de apenas 8 kcal/día puede llegar a producir un aumento de peso de 10-20 kg en 30 años⁽¹⁾.

La obesidad mórbida tiene características que la diferencian de otras formas clínicas:

1) Habitualmente comienza en etapas tempranas de la vida; por ello puede influir en el desarrollo y crecimiento del niño o adolescente obeso. La velocidad de crecimiento longitudinal aumenta al inicio, pero generalmente no se afecta la talla final. Este fenómeno se explica por la presencia de factores de crecimiento locales y generales como insulina e IgF-1⁽²⁾.

2) La acumulación de grasa en el adipocito ocurre desde un inicio y se incrementa en las etapas de mayor crecimiento del niño como el primer año de vida, la preadolescencia y la adolescencia.

3) Una vez iniciada la enfermedad, el paciente aumenta de peso en forma progresiva alcanzando en la mayoría de los casos un máximo de peso de acuerdo a un nuevo nivel de balance calórico (set point).

4) El exceso de peso afecta diferentes funciones fisiológicas como el sueño, el control de la temperatura y la función reproductiva y sexual. También muchas veces se altera la simetría y alineación de la columna y de las articulaciones de los miembros inferiores.

5) Los problemas psicológicos son frecuentes, y en su mayoría resultan del rechazo social desde etapas muy tempranas de la vida. Especialmente frecuentes son los trastornos de la conducta alimentaria, predominando las alteraciones del control cognitivo de la ingesta. Estas conductas anormales pueden incluir a las ingestas episódicas de alimentos (panzadas) y la alterancia de dieta e hiperingesta a lo largo del tiempo.

Los obesos mórbidos pueden presentar variaciones significativas en la cuantía y distribución del tejido graso. En mujeres es frecuente la ganancia de peso después de los embarazos. Los efectos hormonales pueden variar dependiendo del período en que se inicia la enfermedad, el tiempo que ha transcurrido desde su inicio y el uso a veces inapropiado de fármacos anorexígenos.

A continuación se revisarán los siguientes temas:

1. Función endocrina del adipocito y su impacto en la obesidad mórbida.
2. Rol de los péptidos gastrointestinales en el control de la ingesta del obeso mórbido.
3. Principales cambios hormonales asociados a la obesidad mórbida.

El adipocito en obesidad mórbida

Tradicionalmente se ha visto al tejido adiposo como un reservorio de energía donde los triglicéridos son acumulados en la etapa post prandial y los ácidos grasos son liberados después del ayuno. En los últimos años esta visión ha cambiado radicalmente, al demostrarse la extraordinaria función secretora del adipocito. Se ha podido demostrar la producción de numerosos péptidos y proteínas, cuya función en muchos casos aún no está completamente

aclarada. Muchos de ellos participan en el control de la ingesta y del gasto calórico⁽³⁾. Estos procesos están interrelacionados mediante una compleja red de señales neurológicas y hormonales. Estas sustancias secretadas por el adipocito se denominan adipokinas; éstas pueden actuar a nivel local o a distancia como verdaderas hormonas. En el tejido adiposo de pacientes con obesidad mórbida se ha demostrado sobreexpresión de algunas adipokinas. Entre ellas IgF-1 y TNF alfa; ambos factores pueden actuar en el tejido adiposo incrementando su proliferación celular⁽⁴⁾.

Mediadores entre adipocito y cerebro

Leptina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que cumple varias funciones fisiológicas como control de la ingesta alimentaria, regulación neuroendocrina del hipotálamo, control de la función reproductiva y regulación del gasto de energía⁽⁵⁾. Los niveles de leptina aumentan en respuesta a la sobrealimentación y rápidamente disminuyen con el ayuno. Su efecto inhibitorio de la ingesta ocurre al activar receptores específicos localizados en el hipotálamo ventral. Además del tejido adiposo es producida en otros sitios como el músculo esquelético, la placenta y el estómago. Se han reportado algunos casos de obesidad severa asociada a mutaciones del gen de leptina. Estos pacientes responden al tratamiento con leptina recombinante^(6,7). La mayoría de los obesos mórbidos no tienen hipoleptinemia; por el contrario, presentan niveles elevados de leptina. Por tal motivo se piensa que son resistentes a la acción de esta hormona; la alteración podría ser un defecto en el transporte de leptina por la barrera hemato-encefálica. Los receptores de leptina están lo-

calizados en el hipotálamo ventromedial, núcleo arcuato y núcleo paraventricular. Una vez activados se induce un aumento de péptidos inhibidores de la ingesta (*up-regulation*) como alfa MSH, péptido transcriptor de cocaína y anfetamina (CART) y neuromedina U. Paralelamente disminuye la expresión de péptidos estimuladores de la ingesta *down regulation* como el Neuropeptido Y (NPY), péptido relacionado con Agouti (AgRP) y la hormona estimulante de melanina (MCH). La expresión de estos péptidos y sus receptores está regulado de manera redundante; en un sentido teleológico "la naturaleza tiende a mantener la ingesta a toda costa" aún cuando una o más partes del sistema no funcionen completamente. Por lo tanto es poco probable que un defecto aislado de estos péptidos lleve a obesidad mórbida. Tampoco se sabe si las alteraciones del sistema de control de la ingesta son la causa o la consecuencia de la obesidad. En un estudio reciente se reportó una prevalencia del 2.6 % de una mutación del receptor de melanocortina (MC 4-R). Este defecto podría tener importancia en un número no despreciable de pacientes con obesidad simple y mórbida⁽⁸⁾.

Resistina es una adipokina que ha sido relacionada con resistencia a la insulina. En ratas, los niveles plasmáticos se correlacionan con la cuantía y distribución del tejido graso. En obesos resistentes a la insulina, la resistina plasmática aumenta, pero no se corrige al bajar de peso. Por tal motivo, es probable que su regulación dependa de factores genéticos. Aún no está claro su rol fisiopatológico en la obesidad abdominal⁽⁹⁾.

Adiponectina es una hormona con un efecto contrario a resistina; aumenta la sensibili-

dad a la insulina y mejora el metabolismo de los lípidos. Los niveles plasmáticos se correlacionan inversamente con el IMC, el contenido de grasa corporal y la grasa intra-abdominal. Los obesos con diabetes que bajan de peso presentan aumento en los niveles plasmáticos de leptina⁽¹⁰⁾. Adiponectina posee propiedades insulino-sensibilizadoras, pero aún no se conoce su mecanismo de acción a nivel celular. Por otra parte las concentraciones sanguíneas de adiponectina se correlacionan inversamente con el índice de sensibilidad a la insulina, con los niveles del inhibidor del activador 1 del plasminógeno (PAI-1) y con la proteína C reactiva (PCR), sugiriendo un rol protector de la trombosis y de la actividad inflamatoria a nivel endotelial.

Es interesante mencionar que los efectos celulares de adiponectina se parecen bastante a los de insulina, pero a diferencia de ella, no se observa fosforilación del receptor IRS-1. Esta diferencia podría explicar que ambas hormonas interactúan, pero tienen efectos distintos. Otro aspecto recientemente reconocido es la capacidad de adiponectina para revertir la inhibición de captación celular de glucosa inducida por TNF-alfa. Este efecto permite que el adipocito siga funcionando a pesar de la presencia de TNF-alfa⁽¹¹⁾.

El factor de necrosis alfa (TNF alfa) es un péptido mediador de insulina-resistencia en obesidad abdominal. Su expresión ha sido demostrada en el tejido adiposo de pacientes con obesidad severa. Estimula la lipólisis, inhibe la acción de insulina en la captación de glucosa y altera la expresión de genes de diferenciación del tejido adiposo. Se ha demostrado que en concentraciones bajas (0.2 nM), TNF alfa aumenta el número de células vasculares-estromales

que son células precursoras de los adipocitos.

Tanto leptina como TNF alfa inducen la síntesis de mediadores inflamatorios como interleukina-6 y Proteína C reactiva (CRP). Esta última es un marcador de cardiopatía, de manera que su elevación puede implicar un mayor riesgo de arteroesclerosis⁽¹²⁾.

Ghrelina

Este péptido es sintetizado predominantemente en el estómago. Inicialmente se estudió como agonista del receptor de hormona de crecimiento, pero su principal efecto fisiológico es como señal de sensación de hambre y de inicio del proceso de ingesta alimentaria⁽¹³⁾. Se secreta en forma episódica y su concentración plasmática aumenta en forma brusca inmediatamente antes de la ingesta de alimentos. Después de la alimentación sus niveles bajan⁽¹⁴⁾.

La mayor parte de los obesos severos son hiperleptinémicos y tienen niveles disminuidos de ghrelina⁽¹⁵⁾. Los pacientes operados de *bypass* gástrico presentan niveles bajos de ghrelina (77% menos que el grupo control), además no tienen el alza preprandial que caracteriza a este péptido⁽¹⁶⁾.

Péptido YY (PYY)

Este péptido es secretado por las células intestinales L; es secretado a la circulación inmediatamente después de las comidas. En seres humanos y normales la administración post prandial de PYY, simulando las concentraciones fisiológicas de PYY, ha demostrado un efecto inhibitor del apetito y de aproximadamente un 30% de la ingesta⁽¹⁷⁾. Este péptido actúa en receptores hipotalámicos específicos (Y2R) los cuales se activan con concentraciones similares a las fisiológicas. Aún faltan estudios para definir su rol en la obesidad mórbida y su utili-

zación eventual en el manejo de esta condición.

Péptido 1 Glucagon Símil (GLP-1)

Este péptido es un precursor de proglucagon; al igual que el péptido YY también es producido en las células L del intestino y tiene un efecto inhibitor de la ingesta. Sin embargo, a diferencia del péptido YY tiene un efecto estimulante de la secreción de insulina e inhibitor de glucagon después de las comidas⁽¹⁸⁾. Esta respuesta es mayor cuando se administra glucosa por vía oral que por la vía endovenosa. Es probable que los efectos estimulantes de insulina puedan servir para tratar diabéticos tipo 2 en etapa previa a la necesidad de uso de insulina. Tampoco hay estudios en obesos severos, pero es posible que pueda ser útil en el futuro por su acción insulino-estimulante.

Colecistokinina (CCK)

Esta hormona también es secretada por el intestino después de la ingesta. En el aparato digestivo regula la motilidad, la secreción gástrica y la secreción exocrina pancreática. En dosis fisiológicas tiene un efecto de saciedad, y en dosis farmacológicas puede inducir náuseas, vómito y aversión a los alimentos. Actúa en forma sinérgica con leptina. La infusión prolongada del péptido disminuye la ingesta, pero rápidamente se produce tolerancia a este efecto⁽¹⁹⁾. En obesidad mórbida se han hecho estudios de estimulación eléctrica con marcapaso gástrico tratando de aumentar las repuestas de péptidos relacionados con saciedad. Aún se requiere de más estudios para ver los efectos de esta terapia⁽²⁰⁾.

Cambios hormonales derivados del exceso de grasa corporal

1. Hormonas tiroideas. Triiodotironina (T3) y Tiroxina (T4)

En general los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas se mantienen estables en el tiempo. Esto se debe a un fino sistema de control que regula su funcionamiento donde participa, además de la glándula tiroidea, la hipófisis (TSH) y el hipotálamo (TRH). La T4 se origina casi exclusivamente en la glándula tiroidea mientras que la T3 proviene en un 80% de la transformación periférica de T4 en T3. Este proceso es mediado por la 5'deyodinas, una enzima ampliamente distribuida en los tejidos periféricos.

Los pacientes con obesidad o sobrepeso tienen niveles normales de T3 y T4, tanto en su forma unida a proteínas (T4 total) como en su forma no unida a proteínas (T4 libre). Asimismo la mayor parte de los obesos presentan niveles normales de TSH⁽²¹⁾. Los obesos que ingieren alimentos muy calóricos pueden tener niveles altos de T3 total y T3 libre. Este aumento es inversamente proporcional al contenido de grasa corporal⁽²²⁾. Por el contrario, el ayuno o las dietas muy hipocalóricas tienden a disminuir los niveles de T3. Un estudio reciente demostró que los niveles de T3 bajan en cerca del 50% cuando se reduce la ingesta calórica a la mitad⁽²³⁾.

La respuesta de TSH a la administración de TRH (test de TRH) es variable en pacientes con obesidad severa. Se han reportado respuestas normales, exageradas y abolidas^(24,25).

En resumen, las evidencias sugieren que los niveles de T4 permanecen estables en pacientes con obesidad severa. En cambio los

niveles de T3 pueden variar más con el aporte calórico que con el contenido de grasa corporal. Como corolario, podemos decir que la presencia de niveles de T4 total o T4 libre bajos junto con niveles elevados de TSH sugiere el diagnóstico de hipotiroidismo primario. Habitualmente esta condición no es causa de la obesidad, sino más bien es una condición asociada a ella. Esto concuerda con la observación de que los pacientes sometidos a tiroidectomía total no aumentan su grasa corporal en la proporción observada en la obesidad mórbida. Sin embargo, cuando se agrega hipotiroidismo, éste puede potenciar la ganancia de peso; solo en esos pacientes está indicado iniciar una terapia con levotiroxina.

2. Hormonas de la corteza suprarrenal: cortisol, dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS)

La regulación del cortisol depende de la secreción de la corticotrofina hipofisiaria (ACTH) y de la hormona hipotalámica liberadora de ACTH (CRH). Estas hormonas siguen un ritmo circadiano característico con niveles altos de cortisol en la mañana y bajos en la tarde.

La mayoría de los pacientes obesos presentan un aumento de la síntesis, secreción y degradación de cortisol. Esto explica la excreción elevada de 17-hidroxicorticosteroides en orina. Sin embargo, en la mayoría de los obesos se mantienen normales los niveles plasmáticos de cortisol^(26, 27). Por otra parte, los niveles de la globulina transportadora de cortisol disminuyen en forma proporcional a la fracción libre de cortisol. Se produce un aumento muy transitorio de los niveles plasmáticos de cortisol libre, pero se corrige casi instantáneamente al inhibirse

ACTH. Este efecto tampoco se traduce en una mayor excreción del cortisol libre urinario. De manera que si un paciente con obesidad mórbida presenta un cortisol libre en orina de 24 hrs. alto, debe sospecharse un síndrome de Cushing.

Los pacientes con obesidad abdominal presentan aumento de la frecuencia de pulsos de ACTH con una disminución en su amplitud⁽²⁸⁾. Este hecho es coincidente con una mayor respuesta de ACTH al estímulo con CRH (test de CRH) en mujeres obesas premenopáusicas. Asimismo en estas pacientes se observan niveles normales, pero más altos de cortisol libre urinario. En hombres obesos se ha encontrado una correlación positiva entre la respuesta de ACTH al CRH y el índice cintura-cadera. Esta correlación no se ha observado en mujeres post-menopáusicas lo cual sugiere un rol de los estrógenos en la patogénesis del fenómeno⁽²⁹⁾.

3. Hormonas simpático-adrenales. Adrenalina y Noradrenalina

El sistema simpático-adrenal está constituido por los nervios simpáticos donde se produce noradrenalina y la médula adrenal donde se forma adrenalina. La ingesta alimentaria afecta la actividad global del sistema; el ayuno prolongado reduce los niveles de ambas catecolaminas. Por el contrario, la ingesta de alimentos calóricos aumenta principalmente la noradrenalina, incluso se reporta una disminución de los niveles de adrenalina⁽³⁰⁾.

Los pacientes con obesidad severa habitualmente tienen niveles de adrenalina normales o bajos, mientras que la noradrenalina está elevada⁽³¹⁾. La disminución de los niveles de adrenalina puede explicarse por una mayor acción de los glucocorticoides. Estos pueden inhibir a ni-

vel de las glándulas suprarrenales la feniletanolamina N metil transferasa (PNMT), una enzima que influye en la producción de adrenalina a partir de noradrenalina⁽³²⁾.

Sin embargo, hay aspectos que no han sido aclarados ya que la secreción de adrenalina se relaciona inversamente con el IMC. Por otra parte, la disminución en la respuesta de adrenalina frente al ejercicio y a la hipoglicemia, se presenta solo en pacientes adultos sugiriendo una característica adquirida y no primaria.

4. Hormonas sexuales en el hombre

La mayoría de los pacientes obesos son normales en cuanto a libido, potencia sexual, tamaño testicular y espermatogénesis⁽³³⁾. Sin embargo, los niveles de testosterona total disminuyen en forma proporcional al IMC manteniéndose normales los de testosterona libre⁽³⁴⁾. La proteína transportadora de hormonas sexuales disminuye en la obesidad; esto explica la caída en los niveles de testosterona total. En la obesidad mórbida (> 200 % del peso ideal) puede agregarse un descenso de la testosterona libre sin que se establezca una relación con el IMC. Si los niveles persisten en rangos muy bajos junto con niveles altos de LH y el paciente presenta síntomas de hipogonadismo, debe sospecharse y tratarse esta condición.

5. Sistema renina-angiotensina-aldosterone

En la obesidad severa se produce una desregulación de este sistema. Se ha reportado elevación de la aldosterona que se correlaciona en forma positiva con el peso corporal; la renina permanece habitualmente dentro de límites normales. Estos cambios explican en parte la alta frecuencia de hipertensión arterial⁽³⁵⁾.

Resumen

La obesidad mórbida se asocia a múltiples cambios hormonales y metabólicos, la mayor parte de ellos se relacionan con el aumento masivo de la grasa corporal. El adipocito secreta sustancias con funciones locales y generales; éstas cumplen un rol fisiológico en el control de la ingesta y el balance calórico. El tejido adiposo interactúa con el sistema nervioso central a través de varias hormonas adipocitarias. Por otra parte, el sistema digestivo produce varias sustancias que actúan sobre receptores hipotalámicos específicos que generan repuestas regulatorias del apetito y la ingesta alimentaria. Las hormonas tiroideas son habitualmente normales en los pacientes obesos con la excepción de T3 que puede estar elevada. La producción y metabolización de los corticoides suprarrenales está aumentada. Sin embargo, los niveles de cortisol urinario son normales excepto en casos de hipercortisolismo endógeno. Los niveles de testosterona total pueden bajar en los pacientes con obesidad severa, pero la testosterona libre habitualmente es normal. Esto se explica por un descenso de la globulina transportadora de hormonas sexuales. En pacientes con obesidad mórbida severa (> 200% de sobrepeso) se puede producir una disminución de los niveles de testosterona libre. El sistema renina-angiotensina está activado en la obesidad severa. Sin embargo, los niveles de renina permanecen normales.

Es importante conocer estos cambios no solo para hacer un diagnóstico diferencial con otras endocrinopatías sino para considerar potenciales efectos patológicos. Las endocrinopatías, primarias como el hipotiroidismo y el hiperadrenalismo

endógeno no son habitualmente causa de obesidad mórbida.

Referencias

1. Klein S, Romijn JA. Obesity. In Larsen RP, Kronenberg HM, Melmed S and Polonsky KS (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania 1910, 2003, pp 1619-1646.
2. Frystyk J, Vestbo E, Skjaerbaek , Mogensen CE, Orskov H.. Free insulin-like growth factors in human obesity. *Metabolism* 1995; 44: 37-44.
3. Meir U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry* 2004; 50: 1511-25.
4. Winkler G, Kiss S, Keszthelyi L et al. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 129-35.
5. Friedman JM; Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70
6. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 2003; 387: 903-8.
7. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.
8. Lumbrano-Berthelie C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro A, Zhang S et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *The Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 1811-8.
9. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
10. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Tajais M et al. Plasma concentrations of a novel, adipose specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Trombosis, and Vascular Biology* 2000; 20: 1505-99.
11. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N. et al. Adiponectina expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779-85
12. Festa A, D' Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM.. Chronic subclinical inflammation as a part of the insulin resistance syndrome: the Insuline Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
13. Wren AM, Cohen MA Brynes AE, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 5992.
14. Neary NM, Goldstone A, Bloom SR. Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 153-60.
15. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-9.
16. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ.. Plasma ghrelin levels alter diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 346: 1623-30.
17. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. Gut hormona PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-4.
18. Kreyman B, Williams G, Ghatei G, Bloom SR. Glucagon-like peptide 1, 7-36. a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2: 1300-4.
19. Crawley JN and Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302: 703-6.
20. Cigaina V and Hirschberg AL. Gastric pacing for morbid obesity: Plasma levels of gastrointestinal peptides and leptin. *Obesity Research* 2003; 11: 1456-62.

21. Strata A, Ugolotti G, Contini C, Magnati G, Pugnoli C, Tirelli F, Zuliani U.. Thyroid and obesity: survey of some function tests in a large obese population. *Int J Obes* 1978; 2: 333-40.
22. Scriba PC, Bauer M, Emmert D, Fateh-Moghadam A, Hofmann GG, Horn K, Pickardt CR.. Effects of obesity, total fasting and re-alimentation on L-thyroxine (T4), 3,5,3'-L-triiodothyronine (T3), 3,3',5'-L-triiodothyronine (rT3), thyroxine binding globulin (TBG), cortisol, binding globulin (CBG), transferrin, alpha 2-haptoglobin and complement (C'3 in serum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1979; 91: 629-43.
23. Davidson MB, Chopra IJ. Effect of carbohydrate and noncarbohydrate sources of calories on plasma 3,5,3'-triiodothyronine concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 577-81.
24. Azizi F. Effect of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. *Metabolism* 1978; 27: 935-42.
25. Amatruda JM, Hochstein M, Hsu TH, Lockwood DH.. Hypothalamic and pituitary dysfunction in obese males. *Int J Obes* 1982; 6:183-9.
26. Copinschi G, De Laet MH, Brion JP, Leclercq R, L'Hermite M, Robyn C, Virasoro E, Van Cauter E.. Simultaneous study of cortisol, growth hormone and prolactin nyctohemeral variations in normal and obese subjects. Influence of prolonged fasting in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 15-26.
27. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am* 1989; 73: 139-60.
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: 882-6.
29. Katz JR, Taylor NF, Perry L, Yudkin JS, Coppack SW. Increased response of cortisol and ACTH to corticotrophin releasing hormone in centrally obese men, but not in post-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: S138-9.
30. Patel J, Coppack SW, Rawesh A, Miles JM, Eisenhofer G.. Regional and total body changes in sympathoadrenal activity in response to eating. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: S156-7.
31. Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 16: 959-67.
32. Wurtman RJ, Axelrod J. Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the medulla by adrenal cortical steroids. *J Biol Chem* 1966; 241: 2301.
33. Kokkoris P and Pi-Sunyer FX. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 895-914.
34. Barrett-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation* 1988; 78: 539-45.
35. Hiramatsu K, Yamada T, Ichikawa K, Izumiyama T, Nagata H.. Changes in endocrine activities relative to obesity in patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1981; 29:25-30.