

Síndrome metabólico, obesidad y terapia hormonal de sustitución

Ana Alonso García¹, Plácido Llanea Coto², Celestino González González¹

¹Departamento de Biología Funcional. Área de Fisiología. Universidad de Oviedo.

²Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas. Área de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Oviedo. Hospital Universitario Central de Asturias.

Correspondencia: Celestino González

Área de Fisiología. Departamento de Biología Funcional
Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo
Julián Clavería s/n (33006 Oviedo)

Correo electrónico: tinog@uniovi.es

Hoy día, la tasa de obesidad está alcanzando proporciones epidémicas, hasta el punto de considerarla como la epidemia del siglo XXI. La obesidad conduce a un gran número de situaciones de comorbilidad y parece ser el principal factor implicado en el desarrollo del llamado *síndrome metabólico*. La prevalencia del síndrome metabólico es alto entre la población femenina y aumenta tras la menopausia, donde la ganancia de peso, consustancial a la misma, y la redistribución de la grasa corporal, asociada al periodo perimenopáusico, parecen tener especial relevancia en su desarrollo. El papel de las hormonas sexuales sobre algunos de los componentes del síndrome metabólico ha sido muy controvertido debido a la estrecha relación entre las enfermedades metabólicas y cardiovasculares. En este sentido, los efectos metabólicos de la terapia hormonal de sustitución determinan una serie de efectos beneficiosos sobre algunos factores clave en el desarrollo del síndrome metabólico. También parece existir una estrecha interrelación entre los estrógenos y la sensibilidad a la acción de la insulina, aunque pocos estudios han intentado resolver la incógnita existente acerca de

la base molecular de esta relación en tejidos insulino-dependientes. Sería imprescindible la realización de muchos más estudios que permitieran caracterizar mejor los mecanismos por los que las mujeres desarrollan estos cambios metabólicos con la menopausia, tratando de profundizar en las aplicaciones de la terapia hormonal de sustitución, la cual debería de ser aplicada siguiendo pautas estrictamente personalizadas a cada caso en particular.

Palabras clave: Obesidad. Síndrome metabólico. Hormonas. Enfermedad cardiovascular. Tratamiento hormonal sustitutivo.

Metabolic syndrome, obesity and hormone-replacement therapy

Today, the rate of obesity is reaching epidemic proportions, to the point of considering it as the epidemic of the twenty-first century. Obesity leads to a large number of situations of comorbidity and seems to be the main factor involved in the development of the metabolic syndrome. The prevalence of metabolic syndrome is high among women and increases after menopause, where the weight gain, associated to the perimenopausal period, and

the redistribution of body fat, appear to have special significance for development of this syndrome. The role of sex hormones on some of the components of metabolic syndrome has been highly controversial because of the close relationship between the cardiovascular and metabolic diseases. In this regard, the metabolic effects of hormone replacement therapies identify a number of beneficial effects on some key factors in the development of metabolic syndrome. Also there appears to be a close interrelationship between estrogen and sensitivity to the action of insulin, although few studies have attempted to solve the question about the molecular basis of this relationship in insulin-dependent tissues. It would be essential to the realization of many more studies to better characterize the mechanisms by which women develop these metabolic changes with menopause, trying to expand the applications of hormone replacement therapy, which should be implemented strictly according to custom patterns to each particular case.

Key words: Obesity. Metabolic syndrome. Hormones. Cardiovascular disease. Replacement hormone therapy.

INTRODUCCIÓN

Las tasas de obesidad han venido aumentando en muchas partes del mundo, y han alcanzado proporciones epidémicas de tal magnitud que muchos consideran la obesidad como la epidemia del siglo XXI. En Estados Unidos y Europa, la obesidad, entendida como un índice de masa corporal (IMC) igual

o superior a 30, aparece en aproximadamente un tercio de la población total⁽¹⁾.

La obesidad conduce a un gran número de situaciones de comorbilidad y parece ser el principal factor implicado en el desarrollo del llamado **síndrome metabólico**, entre cuyos componentes más importantes cabe destacar el aumento en la distribución central de grasa abdominal, la aparición de re-

sistencia a la acción de la insulina, la dislipemia, la presión sanguínea elevada y un aumento del estado proinflamatorio y protrombótico⁽²⁾. La presencia de tres o más de estas características cualifica el diagnóstico de síndrome metabólico.

La prevalencia del síndrome metabólico en Estados Unidos es de alrededor del 22,6% en mujeres⁽³⁾ y aumenta con la edad, alcanzando el 40-50% en mujeres posmenopáusicas⁽⁴⁾; en éstas, muchos de los componentes del síndrome metabólico tienen su origen en la ganancia de peso, que parece ser un hecho consustancial a la menopausia en las mujeres. En este sentido, estudios longitudinales en población norteamericana muestran un aumento importante en el perímetro de la cintura y en la cantidad de tejido adiposo, que comienza unos pocos años antes del final del periodo menstrual⁽⁵⁾.

El depósito de masa grasa –y, particularmente, la masa grasa central– es también responsable del aumento en los niveles circulantes de adipocitocinas, implicadas en el desarrollo de resistencia a la acción de la insulina y de la enfermedad cardiovascular. Concretamente, en estudios realizados en mujeres obesas posmenopáusicas con síndrome metabólico se ha observado un aumento en los niveles circulantes de leptina y resistina, así como una disminución en los niveles de adiponectina⁽⁶⁾.

En las mujeres posmenopáusicas, el papel de las hormonas sexuales sobre algunos de los componentes del síndrome metabólico ha sido muy controvertido pero de vital importancia por la estrecha relación entre enfermedades metabólicas y cardiovasculares. En este sentido, el riesgo de aparición de enfermedad cardiovascular aumenta después de la menopausia, posiblemente por los cambios metabólicos sustanciales que tienen lugar en las mujeres en el proceso de transición desde la premenopausia hasta la menopausia. Por tanto, alteraciones en el metabolismo lipídico, junto con una deficiencia estrogénica, parecen ser los componentes sustanciales del riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas⁽⁷⁾, pero también existen efectos directos de la deficiencia estrogénica sobre la distribución de la grasa corporal, la acción de la insulina, la pared arterial y la fibrinólisis, que pueden influir sobre el riesgo cardiovascular. Por ello, este perfil metabólico empeora en las mujeres posmenopáusicas, pudiendo contribuir al riesgo futuro de la enfermedad cardiovascular⁽⁴⁾.

Las hormonas ováricas pueden influir en la composición corporal a través de varios mecanismos potenciales. Se ha sugerido que el estradiol inhibe la acción de la lipoproteína lipasa, la enzima que hidroliza los triglicéridos circulantes, permitiendo la captación de ácidos grasos por parte del adipocito⁽⁸⁾. Además, en modelos experimentales con roedores se ha observado el efecto anorexígeno de los estrógenos, que implica

una disminución en la ingesta de comida⁽⁹⁾, el aumento en el gasto energético debido a un incremento en la actividad física⁽¹⁰⁾ y el aumento en el gasto energético en reposo⁽¹¹⁾. Por tanto, parece claro que tanto la menopausia como el tratamiento hormonal pueden alterar mediante mecanismos bioquímicos la composición corporal controlando la ingesta de energía y el gasto energético.

Finalmente, aunque la creencia generalizada entre la población femenina es que la terapia hormonal de sustitución provoca una ganancia de peso tras la menopausia, en general ocurre justamente lo contrario⁽¹²⁾. Sin embargo, también es cierto que los resultados obtenidos en diferentes estudios dependen del tipo de terapia elegida⁽¹³⁻¹⁵⁾. Los efectos metabólicos de la terapia hormonal de sustitución en mujeres posmenopáusicas han sido estudiados en profundidad en numerosos ensayos, observándose que dicha terapia incrementa la masa muscular y los niveles de colesterol HDL (c-HDL), reduciendo, al mismo tiempo, la obesidad abdominal, la resistencia a la acción de la insulina, los niveles de colesterol LDL (c-LDL), la presión arterial, etc., todo lo cual refleja una serie de efectos beneficiosos sobre algunos factores clave en el desarrollo del síndrome metabólico⁽¹²⁾. Sin embargo, todavía existen dudas sobre la eficacia de esta terapia. Algunas de ellas hacen referencia a la aparición de problemas metabólicos asociados como la insuficiencia hepática crónica, la trombosis vascular aguda –con embolia o sin ella–, la enfermedad vascular neurooftálmica, la hipertrigliceridemia severa y la pancreatitis, la enfermedad tromboembólica, metrorragias y cánceres genital y no genital. A pesar de ello, tal y como apunta el *Libro blanco de la menopausia en España*, editado por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia⁽¹⁶⁾ y la Agencia Española del Medicamento en enero de 2004, se considera que el balance beneficio/riesgo de la terapia hormonal de sustitución es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible; en este sentido, se ha constatado un empeoramiento en la calidad de vida de las mujeres menopáusicas con síndrome metabólico⁽¹⁷⁾.

MENOPAUSIA Y PESO CORPORAL

Todas las evidencias apuntan a que la tasa metabólica basal disminuye en el periodo menopáusico; este hecho se debe principalmente a una reducción de la utilización de calorías, motivada a su vez por el menor gasto energético derivado del

considerable descenso de la actividad física y el consiguiente aumento en el peso corporal⁽¹⁸⁾. Algunos estudios han demostrado que la ganancia de peso es mayor en la perimenopausia; algunos de los proyectos longitudinales de investigación epidemiológica más importantes, que abordan el estudio de la relación entre la menopausia, la concentración hormonal, el peso corporal, la distribución de la grasa y la salud^(19,20), muestran que, tras ajustar la muestra en función de la edad, el índice de masa corporal era significativamente mayor en la perimenopausia que en las mujeres premenopáusicas. Además, la ganancia de peso se asoció significativamente con un aumento significativo en una serie de factores de riesgo cardiovascular incluyendo la presión arterial y los niveles de colesterol total, c-LDL, triglicéridos e insulina en ayunas.

Durante el periodo menopáusico también parece haber una redistribución de la masa grasa, con un aumento del índice cintura-cadera⁽²¹⁾. Esto altera la forma del cuerpo femenino hacia proporciones más andróginas, un efecto que puede ser no sólo estéticamente inquietante para muchas mujeres, sino que aumenta su riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. En este sentido, Ley *et al.*⁽²²⁾ demostraron que la distribución androide de la grasa corporal es significativamente menor en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas (38 vs. 42%), justamente lo contrario que para una distribución de tipo ginoide (45 vs. 42%). Además, estos autores demostraron que, en general, las mujeres posmenopáusicas tenían aproximadamente un 20% más de masa grasa que las mujeres premenopáusicas.

El depósito de grasa de tipo androide está asociado con un mayor riesgo de padecer diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión, etc.⁽²³⁾, mientras que los estrógenos favorecen la acumulación glúteo-femoral de la grasa⁽²⁴⁾. Por ello, la pérdida de estrógenos asociada a la menopausia parece directamente relacionada con el acúmulo central de grasa y, por tanto, con el depósito de tipo androide⁽²⁵⁾. Aunque comúnmente se cree que la menopausia está asociada con ganancia de peso, la mayoría de los estudios realizados no revelan un aumento del IMC independiente de un envejecimiento normal^(26,27). Se estima que las mujeres de mediana edad ganan aproximadamente 0,55 kg por año, si bien el hecho no parece constituir un efecto independiente de la menopausia sobre el peso corporal⁽²⁸⁾. Sin embargo, incluso si no hay ganancia de peso, los cambios en la distribución de la grasa corporal a lo largo del periodo menopáusico son evidentes. En este sentido, algunos estudios^(21,25,29) han demostrado que la transición menopáusica se asocia con un aumento preferencial en la adiposidad abdominal, independiente de los efectos de la edad y la adiposidad corporal total, siendo el principal determinante del síndrome metabólico. La

diferente distribución de la grasa corporal parece estar relacionada con la actividad de la lipoproteína lipasa en el periodo posmenopáusico, pero los resultados hasta la fecha son contradictorios^(30,31).

Tradicionalmente, el tejido adiposo no ha sido considerado como un órgano⁽³²⁾. Sin embargo, la síntesis y secreción de algunos péptidos bioactivos por parte del tejido adiposo parecen ser de vital importancia en los mecanismos de comunicación metabólica entre distintos órganos, incluyendo el sistema nervioso central. La adiponectina, un péptido sintetizado en el adipocito y con propiedades antiateroscleróticas^(32,33), puede desempeñar un papel importante en el desarrollo del síndrome metabólico, ya que se ha encontrado una relación inversa entre las concentraciones de adiponectina, la obesidad, el proceso inflamatorio y la resistencia a la acción de la insulina. Sin embargo, el único estudio de evaluación de adiponectina en la menopausia no reveló ninguna diferencia entre mujeres pre- y posmenopáusicas⁽³⁴⁾. Entre las propiedades antiaterogénicas específicas de la adiponectina cabe destacar la disminución de la expresión de las moléculas de adhesión, la disminución de la adhesión de monocitos a las células endoteliales, la disminución de la captación de c-LDL oxidado así como la disminución de la proliferación y migración de las células del músculo liso. Entre sus propiedades antidiabéticas cabe destacar el aumento de la sensibilidad a la insulina, el aumento en la captación de glucosa por el músculo esquelético y de la oxidación de ácidos grasos libres, la disminución de los niveles intracelulares de triglicéridos y la disminución de la producción hepática de glucosa.

La leptina es otra hormona secretada principalmente en el tejido adiposo, que participa en la regulación de la conducta alimentaria y que es considerada como la señal que informa al hipotálamo acerca del “tamaño” del tejido adiposo. Existe gran variabilidad en los niveles de leptina dependiendo del índice de masa corporal, lo que sugiere que factores genéticos, hormonales o ambientales puede modular las concentraciones de leptina. En este sentido, hormonas como la insulina y la dexametasona estimulan la expresión y secreción de leptina en adipocitos⁽³⁵⁻³⁷⁾, mientras que los betaadrenérgicos inhiben dicha secreción⁽³⁸⁾. La mayoría de los estudios también han confirmado que las mujeres tienen los niveles de leptina más altos que los hombres, incluso después de ajustar por las diferencias en la cantidad de grasa corporal^(39,40). Esto indica que el género y, posiblemente, las hormonas sexuales pueden modular los niveles de leptina. De hecho, se ha encontrado una estrecha relación entre las concentraciones plasmáticas de leptina y estrógenos⁽⁴¹⁾, así como mayores niveles de leptina en las mujeres premenopáusicas en comparación con posmenopáusicas⁽⁴²⁾.

Curiosamente, algunos estudios sugieren que la producción de leptina no es uniforme en los depósitos de grasa corporal, siendo, en general, el tejido adiposo subcutáneo el que produce más leptina que el visceral⁽⁴³⁾.

La menopausia también se asocia con una reducción corporal de la masa muscular y esto parece estar relacionado con la disminución de la actividad física a medida que avanza la edad⁽⁴⁴⁾. En este sentido, Lynch *et al.*⁽⁴⁵⁾ describen un descenso en el consumo máximo de oxígeno en mujeres posmenopáusicas sedentarias en comparación con las mujeres sedentarias premenopáusicas y encuentran una relación inversa entre la adiposidad visceral y el consumo máximo de oxígeno. Por tanto, la reducción en la capacidad de realizar ejercicio y actividad física pueden ser una causa importante que determine la reducción de la masa muscular y el aumento de adiposidad central con la menopausia. Debemos tener en cuenta que la menopausia es un proceso fisiológico, por lo que no debemos considerarla como algo patológico. Es decir, la disminución en la actividad física, la ganancia de masa grasa o el intercambio que se produce entre masa grasa y masa magra, sin que se produzca una elevación del peso corporal, son situaciones normales durante el proceso de envejecimiento femenino. Por tanto, en cada caso y en función de las circunstancias particulares, se debería replantear si es conveniente o no una intervención que interfiera con este proceso natural.

Durante el periodo perimenopáusico, las mujeres frecuentemente se hacen obesas y desarrollan principalmente un patrón de obesidad androide. Estos cambios parecen estar directamente relacionados con un descenso en los niveles de hormonas ováricas, un descenso en la función tiroidea, un aumento en los niveles de andrógenos y una disminución en los niveles de leptina⁽⁴⁶⁾.

SÍNDROME METABÓLICO

Podemos describir el síndrome metabólico como una constelación de factores de riesgo de origen metabólico interrelacionados, incluida la obesidad abdominal (según lo determinado por la medición de la circunferencia de la cintura), dislipemia aterogénica, elevación de la presión arterial, niveles elevados de glucosa en plasma, y estados protrombótico y proinflamatorio. Estos factores parecen promover directamente el desarrollo de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, y aumentar el riesgo de padecer diabetes mellitus de tipo 2^(47,48).

La prevalencia del síndrome metabólico es alta. Aproximadamente 47 millones de residentes en Estados Unidos lo padecen o lo han padecido^(47,49). En el estudio para el riesgo de

aterosclerosis (ARIC) sobre una muestra de 14.502 pacientes, la prevalencia de la enfermedad coronaria fue del 7,4% en pacientes con síndrome metabólico, el doble que la de los sujetos que no padecían dicho síndrome⁽⁵⁰⁾. En el tercer informe del National Cholesterol Education Programa (NCEP) Expert Panel sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (Adult Treatment Panel [ATP] III), el síndrome metabólico se define como el proceso que sufren los pacientes con tres o más de los criterios establecidos en la **Tabla 1**^(2,47).

La obesidad abdominal y la resistencia a la insulina parecen ser los factores predominantes de riesgo subyacente para el síndrome metabólico⁽⁴⁸⁾. En este sentido, el IMC nos aporta una medida de la adiposidad global, pero la circunferencia de la cintura nos ayuda en la identificación de la distribución de la grasa, que es útil para predecir los riesgos para la salud asociados con la obesidad⁽⁵¹⁾, principalmente con la obesidad de tipo androide⁽⁵²⁾. Asimismo, la prevalencia de síndrome metabólico aumenta con la edad, tal y como demuestra el estudio *NHANES III*⁽³⁾.

Las investigaciones sugieren que la inmunidad innata y la inflamación están implicadas en el desarrollo de resistencia a la insulina y que son predictores de diabetes mellitus de tipo 2. Inmunidad y adiposidad conducen al desarrollo de resistencia a la insulina, inflamación crónica y otras características del síndrome metabólico por medio de las acciones de las adipocinas (p. ej., la leptina, adiponectina, resistina) y citocinas (p. ej., el factor de necrosis tumor alfa o la interleucina 6) en el hígado y músculo esquelético. Además, los factores derivados

Tabla 1. **CRITERIOS CLÍNICOS PARA EL SÍNDROME METABÓLICO**^(47,48)

CRITERIO ^a	NIVEL
Obesidad abdominal (cm)^b	
Hombres	> 102
Mujeres	> 88
Triglicéridos elevados (mg/dL)	≥ 150
Bajos niveles de HDL (mg/dL)	
Hombres	< 40
Mujeres	< 50
Presión arterial elevada (mmHg)	≥ 130/≥ 85
Elevados niveles basales de glucosa (mg/dL)	≥ 100 ^c

^a Se diagnostica síndrome metabólico cuando concurren al menos tres de estos criterios. ^b Circunferencia de la cintura. ^c Definido previamente como ≥ 110.

de monocitos, macrófagos y de adipocitos conducen al desarrollo de factores de riesgo cardiometabólico, tales como la disminución de los niveles de c-HDL, la elevación de los niveles de triglicéridos, el aumento de la presión arterial y un incremento en la circunferencia de la cintura. Este proceso conduce a la diabetes o aterosclerosis, aterotrombosis y, finalmente, a los procesos cardiovasculares⁽³³⁾.

Cada vez es mayor el número de ensayos que prueban el vínculo entre la adiposidad visceral y la fisiopatología del síndrome metabólico. El aumento en la tasa de acumulación de la grasa es un factor de riesgo para la diabetes mellitus, una enfermedad caracterizada por hiperinsulinemia, resistencia a la acción de la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia⁽⁵³⁻⁵⁸⁾. Aunque las relaciones de causa-efecto entre

la hiperleptinemia, la secreción pancreática de insulina y el metabolismo de la glucosa han sido ampliamente estudiadas^(55,56,58,59), el papel fundamental del eje leptina-hipotálamo en el control de la homeostasis insulina-glucosa, independientemente de los depósitos de grasa, ha comenzado a abordarse recientemente^(53,57,60-62). En este sentido, nuevos enfoques experimentales ponen de manifiesto la estrecha relación entre la hiperleptinemia, central y periférica, así como con la insuficiencia de leptina, que son hechos concomitantes en la etiología del síndrome metabólico^(53,60,62,63) (**Figura 1**).

En general, se considera que la cantidad de materia grasa de la obesidad contribuye sustancialmente a provocar hiperinsulinemia⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾, pero también se ha comprobado la inhibición aguda de la secreción de insulina mediante la administración central de leptina⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾. El hallazgo de que la leptina modera tónicamente la secreción pancreática de insulina y de que la insuficiencia central de leptina, inducida por dietas ricas en grasa en roedores, inhibe esta moderación proporciona un novedoso conocimiento etiológico que documenta mejor la relación positiva entre la incidencia de la obesidad y de diabetes de tipo 2. El consumo de dietas ricas en energía aumenta la tasa de almacenamiento de la energía en forma de un exceso de grasa, un proceso que claramente requiere un aumento en la secreción de insulina (**Figura 1**). Por tanto, la insuficiencia en lepti-

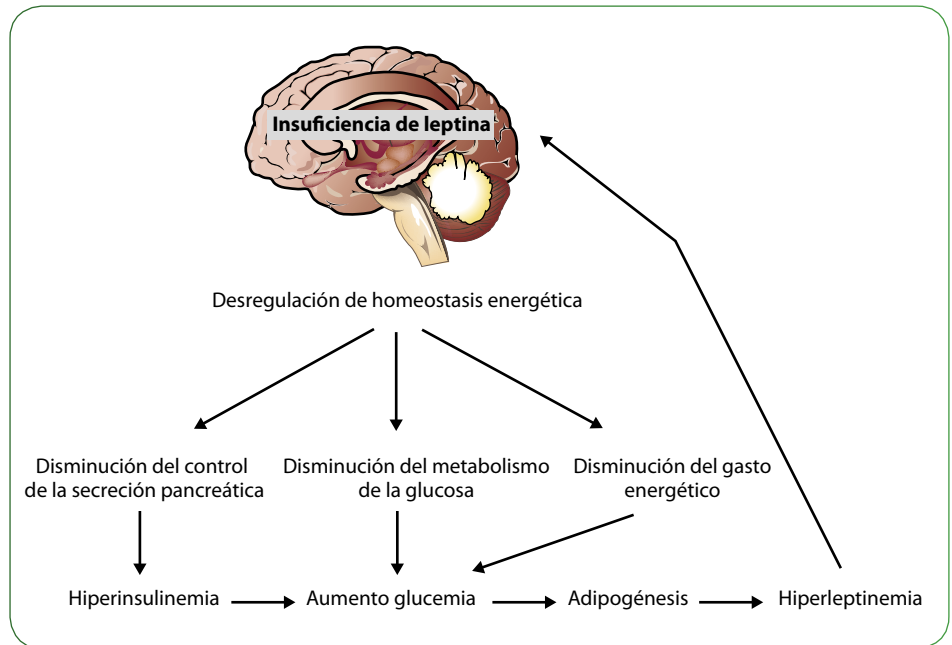


Figura 1. Interrelaciones entre la insuficiencia de leptina, la hiperleptinemia, la regulación de la secreción de insulina, el metabolismo de la glucosa y el gasto de energía, la acumulación de grasa y el desarrollo de síndrome metabólico. (Modificado de Kalra 2008^[64].)

na inducida por el consumo de dietas ricas en grasa empeora el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica y se inhibe la moderación tónica que la leptina ejerce sobre la secreción pancreática originando hiperinsulinemia^(53,61,62,68). El resultado de la hipersecreción de insulina, a su vez, promueve la adipogénesis y el exceso de almacenamiento de energía en los adipocitos^(54,55). Las consecuencias finales de este proceso, si se mantiene durante largos periodos, incluyen la desregulación de los receptores de insulina, la resistencia a la acción de esta hormona y la disminución de su tasa de señalización intracelular en tejidos periféricos, lo cual implica intolerancia a la glucosa, hiperglucemia y diabetes mellitus.

El papel exacto de la leptina en la regulación de la homeostasis de la glucosa a nivel hipotalámico, independiente de insulina, ha sido explicado recientemente^(62,63). El aumento de la leptina disponible a nivel hipotalámico reduce los niveles de glucosa en sangre y mantiene la euglicemia en roedores envejecidos así como en roedores hiperglucémicos por tratamiento con dietas enriquecidas en grasa y en roedores obesos deficientes en leptina (*ob/ob*) durante toda su vida^(53,60-63). Probablemente, la respuesta hipotalámica a la leptina pone en marcha mecanismos capaces de mantener la euglicemia acelerando el metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo marrón, hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, de for-

ma independiente de la insulina^(57,63,65,69) (Figura 1). Por otro lado, hemos demostrado recientemente, en un modelo animal de menopausia quirúrgica, que el tratamiento con estradiol modula, en tejidos periféricos, al receptor de leptina de forma específica de tejido y dependiente de la dosis, por lo que sospechamos que los efectos de este esteroide sobre la leptina y su mecanismo de acción motivarán una respuesta diferente en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, independientemente de los niveles circulantes de leptina. En este sentido, parece que niveles fisiológicos de estradiol aumentan significativamente los niveles de leptina circulantes así como la cantidad de receptores de leptina, tanto en el músculo esquelético como en el tejido adiposo. Nuestra hipótesis, en la que trabajamos actualmente, es que la ganancia de peso durante la menopausia, podría deberse no sólo a una disminución en la cantidad de receptores de leptina a nivel hipotalámico, sino también a la reducción de la cantidad de estos receptores a nivel adiposo, determinada por el hipoestrogenismo asociado al periodo menopáusico, es decir a una desensibilización a la acción de la leptina del tejido adiposo durante la menopausia⁽⁷⁰⁾.

Hoy día, numerosos datos clínicos y experimentales demuestran que las acciones fisiológicas de los esteroides sexuales y la insulina interactúan en los tejidos diana para estas hormonas. Por ejemplo, la existencia de altas concentraciones de esteroides sexuales en mujeres parece contribuir al desarrollo de resistencia a la acción de la insulina. Asimismo, niveles plasmáticos bajos de dichos esteroides o niveles altos de testosterona parecen incrementar el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2. A pesar de que la estrecha relación entre resistencia a la insulina y niveles plasmáticos de esteroides sexuales parece clara, la naturaleza de esta relación aún no está suficientemente aclarada, especialmente en la especie humana.

TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO

Aunque es una creencia común que la terapia de sustitución hormonal provoca aumento de peso, las pruebas sugieren que ésta no es una verdad universal^(71,72). De hecho, parece que algunos regímenes de terapia en realidad pueden ayudar a prevenir la tendencia al aumento de la grasa corporal y a la redistribución de la misma en mujeres posmenopáusicas. En este sentido, una encuesta de población realizada en Finlandia, en la que se investigó la relación entre el uso de terapia hormonal de sustitución y el tamaño corporal en 1.658 mujeres (con edades comprendidas entre 45-64 años)⁽⁷³⁾, demostró que entre las usuarias de la terapia (28% de la muestra) había un mayor

nivel de educación, vivían mayoritariamente en zonas en torno a la capital, eran más ágiles y seguían una dieta más saludable que las mujeres que no seguían esta terapia. Sin embargo, la utilización de terapia hormonal de sustitución es un importante factor determinante del bajo índice de masa corporal, de la relación cintura-cadera y del porcentaje de grasa corporal, incluso después del ajuste para estos factores sociodemográficos y de estilo de vida.

Sigue siendo controvertido si la terapia hormonal de sustitución afecta favorablemente a la sensibilidad a la insulina. Las diferencias existentes respecto a las distintas formulaciones y vías de administración podrían explicar las diferencias entre los resultados publicados. La terapia de sustitución hormonal administrada por vía oral está sujeta a un primer paso de metabolismo hepático, a diferencia de la vía de administración transdérmica. Elkind-Hirsch *et al.*⁽⁷⁴⁾ estudiaron los efectos de la terapia hormonal en 6 mujeres jóvenes con menopausia prematura. La adición de medroxiprogesterona (MPA) a la terapia exclusivamente estrogénica dio lugar a una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina. Andersson *et al.*⁽⁷⁵⁾ llevaron a cabo un ensayo doble ciego y controlado con placebo en 25 mujeres posmenopáusicas que tenían bajos niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales. El estudio utilizó estrógeno oral (2 mg de estradiol oral) junto con 1 mg/día de noretisterona durante los últimos 16 días del ciclo. El tratamiento con estradiol dio lugar a un aumento de los valores de globulina y de c-HDL. Asimismo, observaron una disminución en los niveles de testosterona libre, en los niveles de glucosa en sangre, de péptido C, de colesterol total, de IGF-1 y c-LDL. Estos resultados demuestran claramente una mejora en la homeostasis de los hidratos de carbono.

Por otro lado, Raudaskoski *et al.*⁽⁷⁶⁾ estudiaron los efectos de la terapia estrogénica en un estudio prospectivo, sobre 8 mujeres posmenopáusicas histerectomizadas, usando un parche transdérmico de estrógeno (50 µg) durante 6 meses. Al mismo tiempo, trece mujeres con útero intacto recibieron simultáneamente el tratamiento transdérmico con estrógenos e intrauterino de levonorgestrel (20 µg por día). Ninguna de las terapias alteraba los niveles de insulina, péptido C o de glucosa. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina aumentaba en un 20% en el grupo tratado únicamente con estrógeno frente al 3,6% en el grupo de terapia combinada. Por otro lado, en el trabajo realizado por Godsland *et al.*⁽⁷⁷⁾, en el que se estudiaron los efectos del tratamiento combinado estrógeno/progestágeno en 61 mujeres posmenopáusicas, no se observaron cambios en los niveles sanguíneos de glucosa o de insulina con la terapia transdérmica, mientras que la terapia oral dio lugar a un deterioro de la tolerancia a la glucosa y un aumento de la respuesta

insulínica. Ninguno de los tratamientos aumentó la resistencia a la insulina. El tratamiento oral con una combinación de estrógeno-progestágeno da lugar a un nivel de insulina mayor que cuando los pacientes estaban recibiendo sólo estrógeno.

Una cuestión importante en relación con los hidratos de carbono es si los progestágenos o los estrógenos aumentan el riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus de tipo 2. En este sentido, Womack y Beal⁽⁷⁸⁾, al estudiar los efectos del anticonceptivo levonorgestrel en pacientes que habían desarrollado anteriormente diabetes gestacional, observaron que el tratamiento con este compuesto solo conduce a un deterioro menor de la tolerancia a la glucosa, pero no acelera la progresión a diabetes mellitus. Manson *et al.*⁽⁷⁹⁾, en su estudio de 21.028 mujeres posmenopáusicas de 30 a 55 años de edad seguidas durante 12 años, observaron que las mujeres que reciben terapia hormonal de sustitución tenían menor riesgo de padecer diabetes mellitus. Estos datos son indicativos de una reducción en el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus de tipo 2. En el Nurses Study, Chasan-Taber *et al.*⁽⁸⁰⁾ tampoco aprecian un aumento en la incidencia de diabetes mellitus entre usuarios de los anticonceptivos orales.

Gran parte de la preocupación por los efectos adversos de la terapia hormonal de sustitución sobre el metabolismo de hidratos de carbono ha nacido a partir de observaciones realizadas en los estudios más antiguos que utilizaban estrógenos en dosis más altas de las que se utilizan actualmente y progestágenos que tenían un efecto androgénico dominante. Respecto al progestágeno, sólo aquellas formulaciones que contienen levonorgestrel y medroxiprogesterona están asociadas con un deterioro de la tolerancia a la glucosa, mientras que la noretisterona tiene poco efecto. También es posible que el uso oral de estradiol y didrogestrona, cuando es utilizado como terapia de sustitución, puede evitar efectos indeseables sobre los triglicéridos y tener un efecto positivo sobre los lípidos. En este sentido, Foster y Balfour⁽⁸¹⁾, revisando los ensayos con esta combinación, observaron una mejora de la resistencia a la insulina y efectos beneficiosos sobre los lípidos y el hueso. Sin embargo, Godsland *et al.*⁽⁷⁷⁾ sostienen que los estrógenos orales, tanto en dosis inferiores como superiores, conducen a una reducción en la sensibilidad a la insulina y alteraciones menores en la tolerancia a la glucosa, en contra de la opinión de otros autores^(74-76,82).

En nuestro laboratorio, hemos demostrado que la terapia estrogénica aplicada en un modelo animal de menopausia quirúrgica mejora la sensibilidad a la acción de la insulina asociada tanto al envejecimiento como a la pérdida de función ovárica^(83,84). En este sentido, hemos comprobado que la mejora en la sensibilidad responde a una mejora en la homeostasis de

la glucosa en tejidos periféricos, en los cuales se observa una activación de la ruta de señalización intracelular de la insulina, principalmente en lo referente al patrón de translocación hacia la membrana plasmática del transportador de glucosa Glut-4 (Moreno M, *et al.*, datos no publicados, aceptados provisionalmente en AGE, 2008). Este hecho también ha sido comprobado a nivel de sistema nervioso central, donde parece ser que el efecto neuroprotector de los estrógenos también puede ser debido a la mejora de algunos aspectos de la homeostasis neuronal que se ven afectados, tanto por el proceso de envejecimiento como por la pérdida de función ovárica, activando, también en este caso, la ruta de señalización intracelular de la insulina⁽⁸⁴⁾.

PERSPECTIVAS

Aunque las evidencias sugieren la existencia de una estrecha interrelación entre los estrógenos y la sensibilidad a la acción de la insulina, pocos estudios han intentado resolver la incógnita existente acerca de la base molecular de esta relación en tejidos insulino-dependientes. Aproximarnos hacia la resolución de estas incógnitas podría tener una gran repercusión terapéutica a largo plazo, puesto que no debemos olvidar que la resistencia a la acción de la insulina es la causa subyacente de numerosas patologías asociadas al envejecimiento femenino, como por ejemplo la diabetes mellitus de tipo 2, la patología cardiocirculatoria o enfermedades neurodegenerativas. En este sentido, hoy día, el tratamiento de sustitución con estrógenos, solos o asociados a la progesterona, resulta efectivo para aliviar muchos de los síntomas menopáusicos y disminuir la pérdida de masa ósea. Sin embargo, el papel a medio y largo plazo de estas hormonas como posibles promotores del cáncer de mama y del aumento del riesgo de enfermedad coronaria, ictus o tromboembolismo pulmonar limita su empleo con fines preventivos, como se solía hacer durante los años noventa, aceptándose en estos momentos su prescripción sólo en casos de síntomas climatéricos que alteren la calidad de vida de la paciente, a la dosis mínima efectiva y durante el tiempo más corto posible. Un tratamiento personalizado en lo referente a la dosis, o bien una alternativa a dicha terapia, como puede ser la utilización de fitoestrógenos (estrógenos de origen vegetal), podrían paliar la pérdida de sensibilidad a la acción de la insulina y, por tanto, prevenir algunas o todas las patologías antes mencionadas.

Debemos tener presente que la variabilidad entre los resultados de diferentes estudios sobre la secreción de insulina, la sensibilidad a dicha hormona, los niveles de lípidos y de glu-

cosa, pueden ser debidos a los criterios de selección de pacientes, las dosis empleadas, la formulación de la terapia hormonal de sustitución y la ruta de administración de la misma. Por tanto, debemos ser muy cautos a la hora de valorar si resulta beneficioso o no el tratamiento hormonal de sustitución en determinadas pacientes menopáusicas, ya que, a la vista de los estudios realizados, algunos efectos relacionados con el síndrome metabólico dependerán totalmente de la paciente en cuestión.

No está claro si la menopausia es un factor de riesgo cardiovascular para todas las mujeres o sólo para aquellas que tienen tendencia a la acumulación de adiposidad central. Los estrógenos endógenos parecen ser cardioprotectores, y la deficiencia estrogénica asociada a la menopausia desencadena una serie de cambios adversos asociados a los factores de riesgo metabólico. La aparición de estos factores de riesgo puede ser un resultado directo del fracaso ovárico o, alternativamente, un resultado indirecto de las consecuencias metabólicas de la redistribución de grasa central. No está claro tampoco si la transición a la menopausia aumenta el riesgo cardiovascular en todas las mujeres o sólo en aquellas que desarrollan características del síndrome metabólico. Las mujeres que desarrollan resistencia a la acción de la insulina con niveles elevados de c-LDL y de inhibidores del plasminógeno después de la menopausia, pueden ser portadoras de una predisposición genética que está encubierta por los efectos del estrógeno y, por tanto, desenmascarada por la menopausia. Estas mujeres pueden requerir tratamientos específicos para prevenir en el futuro un aumento del riesgo cardiovascular. Muchas evidencias apuntan a que múltiples factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares emergen en el periodo posmenopáusico, pero las características metabólicas del síndrome metabólico pueden estar presentes incluso antes de la menopausia.

Por tanto, es necesaria la realización de muchos más estudios que nos permitan caracterizar mejor los mecanismos por los que las mujeres desarrollan estos cambios metabólicos con la menopausia y profundizar en las aplicaciones de la terapia hormonal de sustitución, la cual debería de ser aplicada siguiendo pautas estrictamente personalizadas a cada caso en particular.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. 2007.
2. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
3. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
4. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
5. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutiérrez C, Janausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 895-901.
6. Chu MC, Cosper P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 100-4.
7. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 1995; 155: 57-61.
8. Wade GN, Gray JM. Gonadal effects on food intake and adiposity: a metabolic hypothesis. *Physiol Behav* 1979; 22: 583-93.
9. Dagnault A, Ouerghi D, Richard D. Treatment with alpha-helical-CRF(9-41) prevents the anorectic effect of 17-beta-estradiol. *Brain Res Bull* 1993; 32: 689-92.
10. Stern JJ, Murphy M. The effects of thyroxine and estradiol benzoate on wheel running activity in female rats. *Physiol Behav* 1972; 9: 79-82.
11. Bartness TJ, Wade GN. Effects of interscapular brown adipose tissue denervation on body weight and energy metabolism in ovariectomized and estradiol-treated rats. *Behav Neurosci* 1984; 98: 674-85.
12. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 538-54.
13. Ho KK, Gibney J, Johannsson G, Wolthers T. Regulating of growth hormone sensitivity by sex steroids: implications for therapy. *Front Horm Res* 2006; 35: 115-28.
14. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998; 102: 1035-40.

15. Dos Reis CM, de Melo NR, Meirelles ES, Vezozzo DP, Halpern A. Body composition, visceral fat distribution and fat oxidation in postmenopausal women using oral or transdermal oestrogen. *Maturitas* 2003; 46: 59-68.
16. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Libro blanco de la menopausia en España. Madrid: EMISA; 2000.
17. Llana P, González C, Fernández-Inarrea J, Alonso A, Arnott I, Ferrer-Barriendos J. Insulin resistance and health-related quality of life in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2008.
18. Poehlman ET, Goran MI, Gardner AW, Ades PA, Arciero PJ, Katzman-Rooks SM, et al. Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. *Am J Physiol* 1993; 264: E450-5.
19. Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 614-21.
20. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151: 97-102.
21. Bjorkelund C, Lissner L, Andersson S, Lapidus L, Bengtsson C. Reproductive history in relation to relative weight and fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 213-9.
22. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 950-4.
23. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin-resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-9.
24. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-62.
25. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 673-5.
26. Crawford SL, Casey VA, Avis NE, McKinlay SM. A longitudinal study of weight and the menopause transition: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Menopause* 2000; 7: 96-104.
27. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: a longitudinal study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 322-6.
28. Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the FELS Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 405-11.
29. Zamboni M, Armellini F, Milani MP, De Marchi M, Todesco T, Robbi R, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 495-504.
30. Ferrara CM, Lynch NA, Nicklas BJ, Ryan AS, Berman DM. Differences in adipose tissue metabolism between postmenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4166-70.
31. Mauriege P, Imbeault P, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Despres JP. Subcutaneous adipose tissue metabolism at menopause: importance of body fatness and regional fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2446-54.
32. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-56.
33. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003; 108: 1546-51.
34. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
35. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
36. Masuzaki H, Ogawa Y, Hosoda K, Miyawaki T, Hanaoka I, Hiraoka J, et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2542-7.
37. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, Christoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45: 1435-8.
38. Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4139-43.
39. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949-50.
40. Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Court, Moore J, et al. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *BMJ* 1996; 313: 965-9.
41. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 101-6.

42. Shimizu H, Ohtani K, Kato Y, Tanaka Y, Mori M. Withdrawal of [corrected] estrogen increases hypothalamic neuropeptide Y (NPY) mRNA expression in ovariectomized obese rat. *Neurosci Lett* 1996; 204: 81-4.
43. Russell CD, Petersen RN, Rao SP, Ricci MR, Prasad A, Zhang Y, et al. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am J Physiol* 1998; 275: E507-15.
44. Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 1131.
45. Lynch NA, Ryan AS, Berman DM, Sorkin JD, Nicklas BJ. Comparison of VO₂max and disease risk factors between perimenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 456-62.
46. Mayes JS, Watson GH. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obes Rev* 2004; 5: 197-216.
47. Davis SN. Contemporary strategies for managing cardiometabolic risk factors. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: S4-9.
48. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
49. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics, 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: e85-151.
50. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Heiss G, Golden SH, Duncan BB, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 1249-54.
51. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH. Trends in waist circumference among US adults. *Obes Res* 2003; 11: 1223-31.
52. Janssen I, Heymsfield SB, Allison DB, Kotler DP, Ross R. Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 683-8.
53. Boghossian S, Ueno N, Dube MG, Kalra P, Kalra S. Leptin gene transfer in the hypothalamus enhances longevity in adult monogenic mutant mice in the absence of circulating leptin. *Neurobiology of Aging* 2007; 28: 1594-604.
54. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-600.
55. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444: 840-6.
56. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al.; the ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2357-64.
57. Kalra SP, Kalra PS. Gene-transfer technology: a preventive neurotherapy to curb obesity, ameliorate metabolic syndrome and extend life expectancy. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 488-95.
58. Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 307: 373-5.
59. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2522-5.
60. Bagnasco M, Dube MG, Katz A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin expression in hypothalamic PVN reverses dietary obesity and hyperinsulinemia but stimulates ghrelin. *Obes Res* 2003; 11: 1463-70.
61. Boghossian S, Lecklin A, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. Suppression of fat deposition for the life time with gene therapy. *Peptides* 2005; 26: 1512-9.
62. Boghossian S, Dube MG, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. Hypothalamic clamp on insulin release by leptin-transgene expression. *Peptides* 2006; 27: 3245-54.
63. Ueno N, Inui A, Kalra PS, Kalra SP. Leptin transgene expression in the hypothalamus enforces euglycemia in diabetic, insulin-deficient nonobese Akita mice and leptin-deficient obese ob/ob mice. *Peptides* 2006; 27: 2332-42.
64. Kalra SP. Central leptin insufficiency syndrome: An interactive etiology for obesity, metabolic and neural diseases and for designing new therapeutic interventions. *Peptides* 2008; 29: 127-38.
65. Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, Oka K, Tsuruta Y, Sakino H, et al. Hypoleptinemia, but not hypoinsulinemia, induces hyperphagia in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Neurochem* 2001; 77: 993-1000.
66. Miyanaga F, Ogawa Y, Ebihara K, Hidaka S, Tanaka T, Hayashi S, et al. Leptin as an adjunct of insulin therapy in insulin-deficient diabetes. *Diabetologia* 2003; 46: 1329-37.
67. Toyoshima Y, Gavrilova O, Yakar S, Jou W, Pack S, Asghar Z, et al. Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes. *Endocrinology* 2005; 146: 4024-35.
68. Otukonyong EE, Dube MG, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin hypersecretion are absent in obesity-resistant rats. *Obes Res* 2005; 13: 991-9.
69. Uyama N, Geerts A, Reynaert H. Neural connections between the hypothalamus and the liver. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 808-20.

70. Alonso A, Fernández R, Moreno M, Ordóñez P, Díaz F, González C. Leptin and its receptor are controlled by 17{beta}-estradiol in peripheral tissues of ovariectomized rats. *Exp Biol Med* 2007; 232: 542-9.
71. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1549-56.
72. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Long-term postmenopausal hormone use, obesity, and fat distribution in older women. *JAMA* 1996; 275: 46-9.
73. Luoto R, Mannisto S, Vartiainen E. Hormone replacement therapy and body size: How much does lifestyle explain? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 66-73.
74. Elkind-Hirsch KE, Sherman LD, Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 472-5.
75. Andersson B, Mattsson LA, Hahn L, Marin P, Lapidus L, Holm G, et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638-43.
76. Raudaskoski T, Tomas C, Laatikainen T. Insulin sensitivity during postmenopausal hormone replacement with transdermal estradiol and intrauterine levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 540-5.
77. Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42: 846-53.
78. Womack J, Beal MW. Use of norplant in women with or at-risk for noninsulin-dependent diabetes. *J Nurse Midwifery* 1996; 41: 285-96.
79. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, et al. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 665-73.
80. Chasan-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Hunter DJ, Colditz GA, Spiegelman D, et al. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 1997; 20: 330-5.
81. Foster RH, Balfour JA. Estradiol and dydrogesterone. A review of their combined use as hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Drugs Aging* 1997; 11: 309-32.
82. Cucinelli F, Paparella P, Soranna L, Barini A, Cinque B, Mancuso S, et al. Differential effect of transdermal estrogen plus progestagen replacement therapy on insulin metabolism in postmenopausal women: relation to their insulinemic secretion. *Eur J Endocrinol* 1999; 140: 215-23.
83. Alonso A, Fernández R, Moreno M, Ordóñez P, González-Pardo H, Conejo NM, et al. Positive effects of 17beta-estradiol on insulin sensitivity in aged ovariectomized female rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 419-26.
84. Alonso A, Moreno M, Ordóñez P, Fernández R, Pérez C, Díaz F, et al. Chronic estradiol treatment improves brain homeostasis during aging in female rats. *Endocrinology* 2008; 149: 57-72.