

## **DIFERÈNCIES SEXUALS I D'EDAT: UNA COMPARACIÓ DE LA LEPTINA SÈRICA, ELS COMPONENTS DE L'INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I I LES CONCENTRACIONS DE LA GLOBULINA D'UNIÓ A HORMONES SEXUALS EN UNA POBLACIÓ SANA**

JOSÉ MANUEL GÓMEZ, FRANCISCO JAVIER MARAVALL I JUAN SOLER

*Servei d'Endocrinologia, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat.*

Adreça per a la correspondència: J. M. Gómez. Servei d'Endocrinologia, Hospital Universitari de Bellvitge. Sabino de Arana, 40, 3r, 2a. 08028 Barcelona.  
Adreça electrònica: [jmgs@csub.scs.es](mailto:jmgs@csub.scs.es).

### **RESUM**

La secreció de la leptina està influenciada per factors diversos. L'eix GH/IGF-I té un paper important en la composició de l'organisme. La proteïna transportadora de les hormones sexuals (SHBG) és una glicoproteïna sintetitzada en el fetge i és la moduladora principal de la senyalització dels andrògens. En el present estudi hem investigat les diferències relacionades amb el sexe i l'edat en els nivells de leptina, del sistema IGF-I i de la SHBG en un grup d'adults sans seleccionats a l'atzar.

L'estudi inclou 268 subjectes, representatius de tota la població de la ciutat de L'Hospitalet de Llobregat, distribuïts per sexe i edat, és a dir, 134 homes de 41,4 anys d'edat mitjana i 134 dones de 40,7 anys d'edat mitjana, amb rangs de 15-70 anys. Les concentracions de leptina es varen determinar per radioimmunoassaig (RIA), les concentracions totals d'IGF-I per assaig immunoradiomètric després d'extracció d'àcid-etanol, mentre que les d'IGF-I sèric lliure es van analitzar amb un assaig enzimomètric. Els nivells de la proteïna 3 transportadora de l'IGF (IGFBP3) foren determinats també amb RIA, mentre que els de SHBG per fluoroimmunoassaig.

En els homes, la leptina va presentar un augment en la quarta dècada de la vida, mentre que l'IGF-I total, el lliure i la IGFBP3 disminuïen i les concentracions de SHBG augmentaven en les dècades quarta i sisena. En les dones, les concentracions de leptina augmentaven en les últimes dècades estudiades i les d'IGF-I total, lliure i IGFBP3 disminuïen en cada dècada estudiada. Les concentracions de SHBG disminuïen també en la darrera dècada. Les concentracions de leptina eren més baixes en els homes al comparar-los amb les dones en totes les edats estudiades ( $p = 0,001$ ). Les concentracions d'IGF-I eren més baixes en els homes en totes les dècades estudiades ( $p = 0,01$ ), exceptuant en les dues darreres. Les concentracions d'IGF-I lliure i d'IGFBP3 eren similars en els homes i en les dones de totes les edats ( $p = 0,09$  i  $p = 0,2$ , respectivament). Les concentracions de SHBG eren més baixes en els homes que en les dones ( $p = 0,001$ ) a excepció de la darrera dècada. Com a conclusió, podem assenyalar que en la present mostra de

població, hem pogut demostrar un dimorfisme sexual en els nivells sèrics de leptina, d'IGF-I total i d'SHBG al llarg de totes les dècades estudiades.

**Paraules clau:** leptina, IGF-I, IGFBP3, SHBG, dimorfisme sexual.

## SUMMARY

Leptin secretion is influenced by many factors, and the GH/IGF axis plays an important role in the regulation of body composition. Sex-hormone binding globulin (SHBG) is a glycoprotein synthesized in the liver, and it is a transport protein, which is a primary modulator of the androgen signal. In this cross-sectional study, we investigated sex and age differences as they corresponded to the concentration levels in leptin, the IGF-I system components, and SHBG, basing our study on data from a group of randomly selected, healthy adults. The study included 268 subjects, representative of the entire population of the city of L'Hospitalet de Llobregat in Spain. The distribution in sex and age were as follows: 134 males, with a mean age of 41.4 years, and 134 females, with a mean age of 40.7 years; Ages ranged from 15-70 years. Serum leptin concentrations were determined using radioimmunoassay (RIA); serum total IGF-I concentrations were obtained by immunoradiometric assay after acid-ethanol extraction, and serum free IGF-I concentrations were obtained by enzymoimmunometric assay. Serum IGFBP3 concentrations were acquired using RIA and SHBG by fluoroimmunoassay. In the male population, leptin showed an increase in the 4<sup>th</sup> decade, a total IGF-I, free IGF-I, and IGFBP3 decrease throughout all of the decades, and an increase of SHBG in the 4<sup>th</sup> and 6<sup>th</sup> decades. In the female population, leptin concentrations increased in the later decades; total IGF-I, free IGF-I, and IGFBP3 levels decreased by decade, and SHBG concentrations decreased in the final decade. Leptin concentrations were lower in men than in women in all of the decades ( $p = 0.001$ ). IGF-I concentrations were lower in men in all of the decades ( $p = 0.01$ ), except in the last two, and free IGF-I and IGFBP3 concentrations were similar in men and women in all of the decades ( $p = 0.09$  and  $p = 0.2$ , respectively). SHBG concentrations were lower in men than in women ( $p = 0.001$ ), except in the final decade. In this well-characterized, randomly selected population of controls, we showed sexual dimorphism in leptin, total IGF-I, and SHBG concentrations with differences observable throughout the decades.

**Keywords:** free IGF-I, IGF-I, IGFBP3, leptin, sex-hormone binding globulin.

## INTRODUCCIÓ

La leptina, una proteïna de cent seixanta-set aminoàcids codificada pel gen *ob*, té un paper important en la regulació del consum i la termogènesi dels aliments. La seva concentració està íntimament lligada a l'índex de massa corporal i, particularment, a les reserves massives de greix (Zhang *et al.*, 1994; Considine *et al.*, 1996). La secreció de leptina està influïda per diversos factors, i els canvis relacionats amb l'edat en diverses hormones poden mo-

dificar els nivells de leptina en circulació (Gómez *et al.*, 2003). Es creu que l'eix GH/IGF té un paper important en la regulació de la composició corporal al llarg de la vida, i tots els components de l'IGF minven de manera significativa amb l'edat. A més, la GH, la insulina, les hormones tiroïdals i el subministrament d'energia a la dieta poden regular directament el nivells dels IGF en circulació (Gómez *et al.*, 1999). Les proteïnes d'unió a IGF d'afinitat elevada (IGFBP-1 a 6) de la família IGF estan també implicades en la regulació d'IGF-I, i

és important d'incloure-hi les propietats independents d'IGF, particularment les d'IGFBP3. Més del 99 % del total d'IGF-I en sèrum forma complexos amb proteïnes d'unió i subunitats acidolàbils, i la seva bioactivitat en sèrum està més relacionada amb l'IGF-I lliure que amb l'IGF total. Per tant, l'IGF-I lliure constitueix la mesura de l'IGF-I disponible per als teixits (Frytsk *et al.*, 1995). La globulina d'unió a hormones sexuals (*sex-hormone binding globulin*, SHBG) és una glicoproteïna sintetitzada al fetge, i es tracta d'una proteïna transportadora, un modulador primari del senyal androgènic; ja que els nivells baixos de SHBG estan associats amb nivells elevats de testosterona biodisponible, es creu que el SHBG és un marcador d'androgenicitat (Goodman-Gruen i Barret-Connor, 1997). Es creu que les hormones sexuals, T<sub>4</sub> i la prolactina influeixen en les concentracions de SHBG (Weaver *et al.*, 1990), i hi ha algunes proves que indiquen que la insulina pot ser un modulador important de les concentracions de SHBG (Birkeland *et al.*, 1993).

Aquest estudi de perfil comunitari ens va incitar a investigar les diferències sexuals en un grup d'adults sans seleccionats aleatòriament dels 280.000 habitants de la ciutat de l'Hospitalet de Llobregat, a Barcelona. Prenent en consideració les edats dels subjectes, vam estudiar com es corresponien les concentracions de leptina, els components del sistema IGF-I i el SHBG amb les diferències sexuals i d'edat en aquesta població sana.

## MATERIAL I MÈTODES

Els individus foren reclutats a l'Hospitalet de Llobregat, una ciutat adjacent a Barcelona amb una població de 280.000 habitants. Tots els participants en l'estudi foren identificats gràcies al cens i asseguraven haver viscut a la ciutat durant almenys quatre anys abans que comencés l'estudi. Vuit-cents vuitanta individus, representatius de la població total de

la ciutat, foren escollits aleatòriament a partir del cens i foren convidats a participar en l'estudi. Vam contactar amb els individus per correu, per telèfon directament i, finalment, de paraula, amb el propòsit de determinar-ne la leptina, els components del sistema IGF-I i les mesures de SHBG. La taxa de participació entre els individus escollits inicialment fou del 44 %. Per a determinar si els individus presentaven malalties anteriors, els vam subministrar un qüestionari adequat. Així doncs, els individus reclutats tenien bona salut i cap malaltia coneguda. Els que tenien o havien tingut disfunció tiroïdal o els que es tractaven amb hormones tiroïdals no foren inclosos a la mostra. Cap dels individus estava embarassat ni sofria malalties cròniques, com són ara la hipertensió arterial tractada, la diabetis mellitus, fallides cardíacques o fallides hepàtiques cròniques. Els 268 individus inclosos finalment en l'estudi eren representatius de la població total de la ciutat pel que fa al sexe i la dècada de naixement. Foren dividits d'acord amb el sexe i la dècada de naixement, de la següent manera: 134 mascles, amb una edat mitjana de 41,4 anys, i 134 femelles, amb una edat mitjana de 40,7 anys; les edats anaven de 15 a 70 anys. Els individus van ser completament informats del propòsit de l'estudi i van donar el seu consentiment voluntari per a formar part de la investigació. L'estudi fou aprovat pel comitè d'ètica de l'Hospital.

Les mostres de sang foren obtingudes al matí (8-9.30 h), en dejuni, i el sèrum fou congelat a -80° C fins a l'anàlisi.

## Mètodes analítics

Les concentracions de leptina sèrica foren determinades mitjançant radioimmunoassaig (RIA) (Linco Research, St Charles, MO, EUA), que fa servir leptina humana recombinant (HR) tant per a l'estàndard com per al traçador, amb antisèrum antileptina HR, un intraassaig amb coeficient de variació (CV) del 7 % i un interassaig amb CV del 8 %. El RIA de la

leptina no va reaccionar amb la proinsulina, la insulina o el glucagó humans. Les concentracions totals d'IGF-I sèric després de l'extracció amb àcid i etanol foren mesurades mitjançant assaig immunoradiomètric (Nichols, San Juan de Capistrano, CA, EUA), amb un intraassaig amb CV del 5,2 % i un interassaig amb CV del 9,4 %. Les concentracions sèriques d'IGF-I lliure foren determinades mitjançant assaig enzimoinmunomètric (Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, EUA), amb un intraassaig amb CV del 10,3 % i un interassaig amb CV del 10,7 %.

Les concentracions sèriques d'IGFBP3 foren determinades mitjançant RIA (Nichols, San Juan de Capistrano, CA, EUA), amb un CV d'intraassaig del 6 % i un CV d'interassaig del 8 %. L'SHBG basal en plasma fou determinada mitjançant el fluoroinmunoassaig DELFIA (Pharmacia, Suècia), amb un CV d'intraassaig del 4 % i un CV d'interassaig del 5 %.

### Anàlisi estadística

Els estadístics usuals (mitjana, desviació estàndard i mediana) es van fer servir per a descriure les dades, amb uns intervals de confiança del 95 % per a tots els paràmetres. La prova de Kolmogorov-Smirnov es va aplicar de manera separada per a mascles i femelles, a fi de comprovar la normalitat de les variables. Com que les variables no estaven distribuïdes de manera gaussiana, es van analitzar amb mètodes no paramètrics. Es va fer servir la prova de Kruskal-Wallis per a mostres independents per a comparar dades quantitatives entre els grups de dècada de naixement. Si la probabilitat d'un cas aleatori era  $p < 0,05$ , llavors es considerava significativa estadísticament (Dever, 1980; Rossner, 1995). Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar amb l'Statistical Package for Social Sciences (SPSS/Windows, versió 8.0, SPSS inc., i Chicago, IL, EUA).

### RESULTATS

Les característiques de la investigació en la població estudiada es resumeixen a la taula; en mascles la leptina mostrava un increment en la 4a dècada i un decreixement en l'IGF-I total IGF-I lliure i IGFBP3 al llarg de totes les dècades. Les concentracions de SHBG s'incrementaven en les dècades 4a i 6a. En la població femenina les concentracions de leptina s'incrementaven en les darreres dècades; IGF-I total, IGF-I lliure i IGFBP3 decreixien d'acord amb la dècada, i les concentracions de SHBG minvaven en la dècada final. Les concentracions de leptina eren menors en homes que en dones en totes les dècades ( $p = 0,001$ ). Les concentracions d'IGF-I eren més baixes en homes en totes les dècades ( $p = 0,01$ ), tret de les dues finals, i les concentracions d'IGF-I lliure i IGFBP3 eren semblants en homes i dones al llarg de totes les dècades ( $p = 0,09$  i  $p = 0,2$ , respectivament). Les concentracions de SHBG eren més baixes en homes que en dones ( $p = 0,001$ ), tret de la dècada final.

### DISCUSSIÓ

La secreció de leptina està influïda per diversos factors, però es coneix poc si els canvis relatius a l'edat en diverses hormones poden modificar els nivells de leptina en circulació (Isidori *et al.*, 2000). S'ha suggerit que l'augment de massa grassa relacionat amb l'edat podria ser un factor de confusió en l'augment d'aquesta al llarg de les dècades. També, es creu que l'eix GH/IGF podria tenir un paper important en la regulació de la composició corporal al llarg de la vida, i que els canvis en les reserves de massa corporal també afectarien l'activitat de l'eix GH/IGF; tanmateix, els mecanismes pels quals l'eix GH/IGF és indicatiu de l'estat de les masses de greix són poc coneguts i, per tant, les interaccions fisiològiques entre la leptina i l'IGF-I continuen sent desconegudes (Casanueva i Diéguez,

TAULA 1. Concentracions en la població estudiada. Les dades s'expressen com a mitjanes amb intervals de confiança del 95 %

Masclles, dècada (n)	2 (17)	3 (28)	4 (17)	5 (25)	6 (29)	7 (18)
Leptina (mmol/l)	0,22 (0,15-0,29)	0,2 (0,13-0,28)	0,33 (0,25-0,39)*	0,24 (0,16-0,32)	0,24 (0,16-0,31)	0,24 (0,17-0,3)
IGF-I total (nmol/l)	45,5 (37,5-53,5)	32,3 (27,8-36,9)*	33,9 (28,7-39,2)	28,3 (25,4-31,3)*	25,3 (21,7-29)*	20,1 (17-23,1)**
IGF-I lliure (nmol/l)	0,44 (0,25-0,64)	0,31 (0,2-0,41)	0,24 (0,18-0,31)*	0,18 (0,14-0,26)	0,14 (0,1-0,19)	0,16 (0,13-0,22)**
IGFBP3 (nmol/l)	101 (98-105)	91 (84-101)*	77 (66-87)*	80 (73-94)	73 (66-84)	77 (66-87)**
SHBG (nmol/l)	25,7 (20,8-30,6)	25,7 (22,5-28,9)	36,6 (27-46,1)*	35,3 (29,7-40,9)	40,5 (34,6-46)*	45 (35,8-54,3)**
Femelles, dècada (n)	2 (16)	3 (27)	4 (23)	5 (25)	6 (24)	7 (19)
Leptina (mmol/l)	0,4 (0,27-0,54)	0,47 (0,39-0,59)	0,51 (0,33-0,7)	0,76 (0,61-0,9)*	0,96 (0,67-1,3)*	0,89 (0,73-1)**
IGF-I total (nmol/l)	59 (52,2-65,8)	46,2 (40,5-51,8)*	40 (34,5-45,6)	32,8 (28,8-36,8)*	20 (16,2-23,9)*	17,2 (16,3-23,9)**
IGF-I lliure (nmol/l)	0,49 (0,35-0,6)	0,33 (0,27-0,38)*	0,2 (0,13-0,25)*	0,17 (0,12-0,22)	0,13 (0,09-0,18)	0,13 (0,12-0,2)**
IGFBP3 (nmol/l)	98 (94-105)	91 (84-101)	87 (80-94)	84 (73-91)	77 (66-87)	77 (73,5-91)**
SHBG (nmol/l)	69,8 (42-87,4)	65,7 (42,5-78,9)	66,6 (47-76,1)	70 (49,4-90,7)	60,9 (35,4-86,5)	45,4 (19,7-73)**

\* $p < 0,05$ , la diferència entre aquesta dècada i la dècada prèvia.

\*\* $p < 0,05$ , la diferència entre la darrera i la primera dècada.

1998; Gregoire Nyomba *et al.*, 1999; Skjaerbaek *et al.*, 2000). La secreció de leptina està influïda per diversos factors hormonals i metabòlics, però els papers respectius d'aquests factors en la regulació global de la producció de leptina no han estat correlacionats amb l'índex de massa corporal i les masses de greix de manera íntima. S'ha vist, tant en aquest estudi com en altres, dimorfisme sexual en les concentracions de leptina (Lapaglia *et al.*, 1998; Seck *et al.*, 1998; Gómez *et al.*, Ceddia *et al.*, 2001).

En el nostre estudi tots els individus amb malalties cròniques o que prenen medicació que se sabia que afectava el sistema GH/IGF o l'eix tiroïdal foren exclosos de l'anàlisi. L'envelliment s'associa amb canvis rellevants en la composició corporal, sobretot un decrement del múscul i un increment del greix, els quals s'associen a una davallada de la secreció de GH (Seck *et al.*, 1998); la qüestió, però, és si el teixit adipós participa o no en la secreció de la GH (Gómez *et al.*, 2003). La GH és el regulador més important de l'IGF-I total i de l'IGFBP3 i, també, determina indirectament l'activitat de l'IGF-II, a causa de l'associació íntima de l'IGF-II amb l'IGFBP3. A més, no hi ha dubte que la GH participa en la regulació de la composició corporal i, en edats avançades, hi ha un decreixement en la quantitat de mús-

cul i un creixement de l'adipositat, associat amb la davallada de la GH i l'IGF-I total (Corpas *et al.*, 1993; Seck *et al.*, 1998). Aquest fet contribueix a l'increment de la leptina durant l'envelliment. S'ha vist que els compartiments lliures de greix contribueixen a la variabilitat dels nivells de leptina sèrica en els dos sexes, i la relació entre la leptina i la massa lliure de greix, independentment de l'adipositat i la distribució del greix, augmenta la possibilitat que el conjunt de cèl·lules corporals pugui influenciar els nivells de leptina sèrica mitjançant una resistència incrementada a la insulina (Fernández Real *et al.*, 2000). La major part de l'IGF-I està unit a l'IGFBP3 en circulació, les concentracions dels quals són igualment estables de dia i de nit. Es creu que la major part dels efectes anabòlics de la GH estan mitjançats pels IGF (IGF-I i IGF-II). Els nivells d'IGF lliure poden tenir més rellevància fisiològica i clínica que els nivells totals d'IGF-I (unit i lliure), tal com ha estat demostrat mitjançant la seva correlació amb l'antropometria i les variables de composició corporal en aquest estudi i en altres (Casanueva i Diéguez, 1998; Gregoire Nyomba *et al.*, 1999; Gómez *et al.*, 2003). La quantitat d'IGF lliure depèn d'una interacció complexa entre la taxa de producció i les concentracions d'IGF i IGFBP3, i una proporció petita de l'IGF-I en circulació es detecta en

l'estat lliure o acabat de dissociar, el qual es creu que constitueix la forma metabòlicament activa. Tanmateix, encara és objecte de debat fins a quin punt la bioactivitat de l'IGF-I es manté mitjançant IGF-I en circulació o derivat dels teixits, i si l'IGF-I lliure està correlacionat inversament amb l'IGFBP1, els quals són pèptids estretament associats (Gómez *et al.*, 2003). Es va observar una davallada contínua i molt significativa en l'IGF-I plasmàtic, l'IGF-I lliure i l'IGFBP3 entre les edats de quinze i setanta anys en ambdós sexes. Això pot ser el resultat d'uns quants processos: primer, la davallada relacionada amb l'edat en la secreció de GH està ben documentada (Rajaram *et al.*, 1997; Corpas *et al.*, 1993) i, segon, hi ha una davallada en el nombre de receptors de GH en el fetge (Roith *et al.*, 2001). No és clar si les concentracions d'IGFBP3 plasmàtic són directament estimulades per la GH sola o juntament per la GH i l'IGF-I, però el decreixement observat en l'IGFBP3 és, probablement, la conseqüència de la davallada de la secreció de GH i IGF-I (Skjaerbaek *et al.*, 2000).

Les concentracions d'IGF-I i d'IGF-I lliures són modulades de la mateixa manera en els dos sexes: tanmateix, el determinant principal del sistema IGF-I és l'edat, i la davallada al llarg de les dècades explica les diferències observades. En individus obesos, els components de l'IGF-I, l'IGF-I i l'IGF-I lliure eren més baixos que en individus no obesos dins la població general, però, segons la nostra experiència, l'edat era un factor determinant dels components de l'IGF-I, tal com s'ha vist prèviament (Gómez *et al.*, 2004).

Es creu que les concentracions de SHBG són regulades primàriament mitjançant les accions oposades d'esteroides sexuals en la producció de SHBG hepàtic, amb l'estrogen estimulant la producció i l'androgen inhibint-la. Les hormones tiroïdals són també un estimulador potent de la concentració de la producció de SHBG (Birkeland *et al.*, 1993), però alguns exemples i diferències suggereixen una correlació inversa entre els nivells

sèrics de SHBG i el greix corporal i l'obesitat, i els mitjancers de la regulació exercida pel teixit adipós en el SHBG no s'entenen totalment (Garaulet *et al.*, 2000). Els estudis *in vitro* suggereixen que la insulina fa minvar la producció de SHBG en cèl·lules hepàtiques humanes (Playmate *et al.*, 1990; Kalme *et al.*, 2003), i diversos resultats recolzen la hipòtesi que la insulina té un paper semblant *in vivo* (Peiris *et al.*, 1993; Goodman-Gruen i Barrett-Connor, 2000).

Aquestes troballes ens indiquen que la resistència a la insulina, directament o indirectament, mitjançant la hiperinsulinèmia associada, pot tenir un paper en la regulació de la producció de SHBG (Lapidus *et al.*, 1986; Lindstedt *et al.*, 1991; Seck *et al.*, 1998). A més, el SHBG, un baix nivell de testosterona total i un índex elevat d'andrògens lliures són associats amb un perfil lipídic aterogènic en homes, cosa que suggereix que el SHBG pot ser important en la relació entre les hormones sexuals i els lípids plasmàtics (Gyllenberg *et al.*, 2001). En contrast amb això, en un estudi recent els nivells d'insulina no tenien cap vàlua predictiva pel que fa als canvis en el SHBG, i les dades mostraven clarament que el SHBG plasmàtic estava fortament relacionat amb les masses de greix, cosa que suggeria que algun senyal derivat del teixit adipós podia inhibir la producció hepàtica de SHBG (Mingrone *et al.*, 2002). A més, d'altres estudis han mostrat que hi ha una relació entre les concentracions de leptina sèrica i els components de l'IGF-I en individus més vells i més magres (Navarro *et al.*, 1996; Haffner, *et al.*, 1997; Fernández-Real, *et al.*, 2000; Garaulet *et al.*, 2000). Segons la nostra experiència, hi havia una correlació negativa entre la leptina i la producció de SHBG, la qual cosa concordava amb estudis previs que provaven que les concentracions de leptina estaven relacionades amb el SHBG en homes (Gómez *et al.*, 2007). Els resultats del nostre estudi confirmen també que l'eix GH/IGF, especialment la seva proteïna d'unió IGFBP3, afecta la regulació

de el SHBG, i aquesta relació és semblant per als tres components de l'IGF, cosa que suggereix que pot estar relacionada amb l'activitat de l'eix GH/IGF sencer (Gómez *et al.*, 2007).

Com a conclusió, en aquesta població ben caracteritzada de controls triats aleatòriament, sense malalties cròniques o administració de fàrmacs i amb eutiroidisme confirmat bioquímicament, es va trobar dimorfisme sexual pel que fa a la leptina, l'IGF-I total i el SHBG, amb diferències observables al llarg de les dècades.

## AGRAÏMENTS

Aquest estudi ha estat finançat mitjançant una beca del FIS de l'Institut de Salut Carlos III, Red de Centros RCMN (CO3/08), Madrid.

## BIBLIOGRAFIA

- BIRKELAND, K. I.; HANSSSEN, K. F.; TPRJESEN, P. A.; VAALER, S. (1993). «Levels of sex hormone-binding globulin are positively correlated with insulin sensitivity in men with type 2 diabetes (NIDDM)». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76: 275-278.
- CASANUEVA, F. F.; DIÉGUEZ, C. (1998). «Interaction between body composition, leptin and growth hormone status». *Ball. Clin. Endocrinol. Metab.*, 12: 297-314.
- CEDDIA, R. B.; WILLIAM, W. N. J.; CURI, R. (2001). «The response of skeletal muscle to leptin». *Front. Bios.*, 6: D90-D97.
- CONSIDINE, R.; SINHA, M. K.; HEIMAN, M.; HEIMAN, M. L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T. W.; NYCE, M. R.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; MCKEE, L. J.; BAUER, T. L.; CARO, J. F. (1996). «Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans». *N. Engl. J. Med.*, 334: 292-295.
- CORPAS, E.; HARMAN, S. M.; BLAKMAN, M. R. (1993). «Human growth hormone and human ageing». *Endocrine Rev.*, 14: 20-39.
- DEVER, G. (1980). «Basic statistical measures for community health analysis». In: *Community Health Analysis. A holistic approach*. Aspen Systems Corporation, Rockville, Maryland, EUA.
- FERNÁNDEZ REAL, J. M.; VAYREDA, M.; CASAMITJANA, R.; GONZÁLEZ-HUIX, F.; RICART, W. (2000). «The fat-free mass compartment influences serum leptin in men». *Eur. J. End.*, 142: 25-29.
- FRYTSK, J.; VETBO, E.; SKJAEBAEK, C.; MOGENSEN, C. E.; ORSKOV, H. (1995). «Free insulin-like growth factors in human obesity». *Metabolism*, 44: 37-44.
- GARAULET, M.; PÉREZ-LLAMAS, F.; FUENTE, T.; ZAMORA, S.; TÉBAR, F. J. (2000). «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.*, 143: 657-666.
- GÓMEZ, J. M.; MARAVALL, F. J.; GÓMEZ, N.; NAVARRO, M. A.; CASAMITJANA, R.; SOLER, J. (2003). «Interactions between serum leptin, the insulin-like growth factor-I system, and sex, age, anthropometric and body composition variables in a healthy population randomly selected». *Clin. Endocrinol.*, 58: 213-219.
- (2004). «The IGF-I system components concentration that decrease with ageing are lower in obesity in relationship to body mass index and body fat». *Growth. Horm. IGF Res.*, 14: 91-96.
- GÓMEZ, J. M.; MARAVALL, F. J.; GÓMEZ, N.; NAVARRO, M. A.; SOLER, J. «Determinants of sex hormone-binding globulin concentrations in a cross-sectional study of healthy men randomly selected». *J. Nut. Health Ageing*, 11: 60-64.
- GÓMEZ, J. M.; MOLINA, A.; FERNÁNDEZ-CASTAÑER, M.; CASAMITJANA, R.; MARTÍNEZ-MATOS, J. A.; SOLER, J. (1999). «Insulin regulation of leptin synthesis and secretion in humans: the model of myotonic dystrophy». *Clin. Endocrinol.*, 50: 569-575.
- GOODMAN-GRUEN, D.; BARRETT-CONNOR, E. (1997). «Sex hormone-binding globulin and glucose tolerance in postmenopausal women». *Diabetes Care*, 20: 645-649.
- (2000). «Sex differences in the association of exogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women». *Diabetes Care*, 23: 912-918.
- GREGOIRE NYOMBA, B. L.; JOHNSON, M.; BERARD, L.; MURPHY, L. J. (1999). «Relationship between serum leptin and the insulin-like growth factor-I system in humans». *Metabolism*, 48: 840-844.
- GYLLENBORG, J. L.; RASMUSSEN, S.; BORCH-JOHANSEN, K.; HEITMANN, B. L.; SKAKKEBAEK, N. E.; JUUL, A. (2001). «Cardiovascular risk factors in men: the role of gonad steroids and sex hormone-binding globulin». *Metabolism*, 50: 882-888.
- HAFNER, S. M.; SHATEN, J.; STERN, M. P.; SMITH, G. D.; KULLER, L. FOR THE MRFI RESEARCH GROUP (1996). «Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development on non-insulin-dependent diabetes mellitus in men». *Amer. J. Epid.*, 143: 889-897.
- ISIDORI, A. M.; STROLLO, F.; MORÈ, M.; CAPRIO, M.; AVERSA, A.; MORETTI, C.; FRAJESE, G.; RIONDINO, G.; FABBRI, A. (2000). «Leptin and ageing: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85: 1954-1962.

- KALME, T.; KOISTINEN, H. H.; LOUKOVAARA, M.; KOISTINEN, R.; LEINONEN, P. (2003). «Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin (SHBG) production by insulin a insulin-like growth factors in human hepatic cells». *J. Ster. Biochem. Mol. Bio.*, 86: 197-200.
- LAPAGLIA, N.; STEINER, J.; KIRSTEINS, L.; EMANUELE, M.; EMANUELE, N. (1998). «Leptin alters the response of the growth hormone releasing factor-growth hormone-insulin-like-growth factor-I axis to fasting». *J. End.*, 159: 79-83.
- LAPIDUS, L.; LINDSTEDT, G.; LUNDBERG, P.-A.; BENGTS-SON, C.; GERDMARK, T. (1986). «Concentrations of sex-hormone-binding globulin and corticosteroid binding globulin in relation to cardiovascular risk factors and to 12-year incidence of cardiovascular disease and overall mortality in postmenopausal women». *Clin. Chem.*, 146: 146-152.
- LINDSTEDT, G.; LUNDBERG, P.-A.; LAPIDUS, L.; LUNDGREN, H.; BENGTS-SON, C.; BJÖRNTORP, P. (1991). «Low sex-hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM». *Diabetes*, 40: 123-128.
- MINGRONE, G.; GRECO, A. V.; GIANCATERINE, A.; SCARFONE, A.; CASTAGNETO, M.; PUGIAT, M. (2002). «Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery». *Atherosclerosis*, 161: 455-462.
- NAVARRO, M. A.; ALÍA, P.; RUIZ, R.; VALLÈS, A.; OROZCO, P. (1996). «Relación de las concentraciones de globulina transportadora de las hormonas sexuales en suero y de testosterona en suero y saliva con la morfología corporal en mujeres premenopáusicas». *Med. Clin.*, 106: 405-408.
- PEIRIS, A. N.; STAGNER, J. I.; PLYMATE, S. R.; VOGEL, R. L.; HECK, M.; SAMOLS, E. (1993). «Relationship of insulin secretory pulses to sex hormone-binding globulin in normal men». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76: 279-282.
- PLYMATE, S. R.; HOOP, R. C.; JONES, R. E.; MATEJ, L. A. (1990). «Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors». *Metabolism.*, 39: 967-970.
- RAJARAM, S.; BAYLINK, D. J.; HOHAN, S. (1997). «Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulations and functions». *Endocrine Rev.*, 18: 801-831.
- ROITH, D.; BONDY, C.; YAKAR, S.; LIU, J.-L.; BUTLER, A. (2001). «The somatomedin hypothesis». *Endocrine Rev.*, 22: 53-74.
- ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. (1999). «Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin». *J. Clin. End. Metab.*, 84: 1784-1789.
- ROSSNER, B. (1995) *Fundamentals of Bioestistics*. 4a ed. Nova York: Duxbury Press.
- SECK, T.; ENGLARO, P.; BLUM, W. F.; SCHEIDT-NAVE, C.; RASCHER, W.; ZIEGLER, R.; PFEILSCHIFTER, J. (1998). «Leptin concentrations in serum from a randomly recruited sample of 50- to 80-year-old men and women: positive association with plasma insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding protein-3 in lean, but not in obese, individuals». *Eur. J. Endocrinol.*, 138: 70-75.
- SKJAERBAEK, C.; FRYSTYK, J.; KAAL, A.; LUARSEN, T.; MOLLER, J.; WEEKE, J.; JORGENSEN, J. O.L.; CHRISTIANSEN, J. S.; ORSKOV, H. (2000). «Circadian variation in serum free and total insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-II in untreated and treated acromegaly and growth hormone deficiency». *Clin. Endocrinol.*, 52: 25-33.
- WEAVER, J. U.; HOLLY, J. M. P.; KOPELMAN, P. G.; NOONAN, K.; GIADOM, C. G.; WHITE, N.; VIRDEE, S.; WASS, J. A. H. (1990). «Decreased sex hormone binding globulin (SHBG) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-I) in extreme obesity». *Clin. Endocrinol.*, 33: 415-422.
- ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M. (1994). «Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue». *Nature*, 372: 425-432.