



Efectos de la alimentación hipocalórica sobre parámetros clínicos y niveles de leptina sérica en pacientes postmenopáusicas con síndrome metabólico

Agustín Guzmán Blanno,* David González Bárcena**

* Médico Endocrinólogo, Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico La Raza, IMSS, México, DF.

** Médico Endocrinólogo, Jefe del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades, del Centro Médico La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia:

Dr. Agustín Guzmán Blanno
Vallejo y Jacarandas S/N, 8vo piso
Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico la Raza
Colonia Arenal La Raza
Delegación Azcapotzalco
México 02990, DF.

Fecha de recepción: Julio-2000
Fecha de aceptación: Agosto-2000

Resumen

El problema de la obesidad humana es complejo. Trae como consecuencia a largo plazo una cascada de alteraciones metabólicas, y finalmente un incremento en la morbilidad cardiovascular; una de las primeras causas de mortalidad en los países industrializados. En la complicada trama neuroendocrinológica del consumo y el gasto de energía, la leptina surge como una señal del tejido adiposo hacia el hipotálamo para disminuir la ingesta de energía (alimentación) e incrementar su egreso. Sin embargo, no se conoce aún la repercusión de una alimentación hipocalórica sobre los niveles de esta hormona, principalmente en una población de alto riesgo cardiovascular, las mujeres posmenopáusicas. Es por ello que, de hallarse una relación entre estas dos variables, podría considerarse la hiperleptinemia como un indicador pronóstico de riesgo cardiovascular. En este estudio, se investigó si existía o no alguna diferencia entre los niveles de leptina en una muestra de mujeres posmenopáusicas, sin terapia de reemplazo hormonal con criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, una vez instaurada una dieta hipocalórica. Se realizaron determinaciones de somatometría, y determinaciones periódicas de leptina. Posteriormente se sometió al grupo de estudio a una alimentación hipocalórica por un periodo de 12 semanas. Los niveles de leptina presentaron valores normales altos, posiblemente debido a factores como el hipogonadismo, la deficiencia de GH o la sarcopenia, aunque correlacionables con el decremento ponderal y los índices de masa corporal. Se concluye que los niveles de leptina no pueden ser tomados como indicadores absolutos de pronóstico en el síndrome metabólico en pacientes posmenopáusicas.

Palabras clave: Leptina, síndrome metabólico, posmenopáusicas, dieta hipocalórica.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(3)Julio-Septiembre.105-109.

Abstract

Human obesity is complex. It causes a multitude of long-term metabolic disorders, and finally an increment in cardiovascular morbidity, one of the first causes of mortality in industrialized nations. Leptin has arisen in the complex network of energy balance as one of the most important signals from adipose tissue to hypothalamus for decreasing energy uptake (feeding) and increasing energy consumption. However the role for hypocaloric diet in leptin levels has not been clarified, and it is less known in a cardiovascular high risk population as postmenopausal women. Hence, if a relationship among this conditions could be established, hyperleptinemia could be considered as a prognostic indicator in cardiovascular risk. At this trial, we assessed whether there is any difference among leptin levels in postmenopausal women without hormone replacement therapy, who gathered diagnostic criteria for metabolic syndrome, once diet was installed. We determine body measures and periodic levels of serum leptin. Afterwards, the group underwent in a very low calorie diet for a 12-week period, assessing measures weekly. At the end of this period, we determined leptin levels again, to assess diet effect and weight reduction on them. Leptin levels presented normal-high values, possibly due to factors as hypogonadism, GH deficiency or sarcopenia, although they correlated with weight loss and body mass indexes. We conclude that leptin levels cannot be considered as absolute prognostic factors in postmenopausal patients with metabolic syndrome.

Key words: Leptin, metabolic syndrome, postmenopausal patients, hypocaloric diet.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2000;8(3)Julio-Septiembre.105-109.

INTRODUCCIÓN

En 1958, GR Hervey descubrió por primera vez una hormona reguladora del peso corporal a través de una interacción con el hipotálamo, y se le dio el nombre de leptina (del griego leptos, delgado).¹⁻³ Esta hormona proteica es secretada por el tejido adiposo, y es una señal hacia el sistema nervioso central, su principal efecto es una disminución en el consumo y un incremento en el gasto de energía. Se ha descubierto que tiene un papel importante en los modelos animales de obesidad.² No obstante, el papel de la leptina en la obesidad humana sigue sin ser claro. Varios estudios han demostrado que los niveles circulantes de leptina en el humano están directamente relacionados con indicadores de obesidad, (índice de masa corporal o el porcentaje de grasa corporal).^{2,3} Sin embargo, la obesidad en el ser humano es una enfermedad compleja, ya que forma parte del recientemente denominado síndrome metabólico (ocurrencia simultánea de obesidad androide, hipertensión, dislipoproteinemia, diabetes mellitus tipo 2, y gota, asociadas con una elevada incidencia de enfermedades vasculares ateroscleróticas, en personas sobrealimentadas, sedentarias, y genéticamente susceptibles). El estado posmenopáusico predispone especialmente a un incremento en el riesgo cardiovascular por un incremento en la obesidad de tipo androide, favorecida por la disminución de los estrógenos.^{1,2,4}

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar los efectos clínicos y sobre los niveles de leptina sérica de la alimentación hipocalórica en pacientes posmenopáusicas, con síndrome metabólico, sin terapia de reemplazo hormonal.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. Se seleccionó una muestra de estudio con 17 pacientes posmenopáusicas, que tuvieran por lo menos ausencia de menstruación por más de un año, y sintomatología vasomotora, sin terapia de reemplazo hormonal; y alguna de las siguientes entidades:

- Obesidad con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 27
- Hipertensión arterial
- Intolerancia a la glucosa, o diabetes mellitus tipo 2, definidas mediante los criterios del Comité de expertos sobre diabetes mellitus, de 1997
- Hiperuricemia
- Dislipidemias, definidas ya sea como hipercoleste-

rolemia (niveles de colesterol sérico total por arriba de 200 mg/dL), o bien hipertrigliceridemia (niveles séricos de triglicéridos mayores de 170 mg/dL).

A dicha muestra de población se le realizó: Historia clínica y examen físico completo el cual comprendió: talla, peso, índice de masa corporal, índice cintura/cadera, circunferencia bicipital media, pliegue tricipital, y pliegue subescapular. Se concertó un primer internamiento, en el cual se realizaron las siguientes determinaciones:

Muestra para nivel matutino de leptina

Muestra para nivel vespertino de leptina

La muestra de población fue sometida a adiestramiento nutricional, para recibir una alimentación hipocalórica. Esta orientación fue reforzada cada semana, con el fin de mantener a las pacientes capacitadas para llevarla. Una vez finalizado el periodo de 12 semanas del estudio, se dio nueva orientación para iniciar la introducción de carbohidratos simples en su alimentación.

El grupo fue evaluado a las 6 y 12 semanas de tratamiento, realizándose a las 6 semanas las mismas determinaciones descritas en el punto basal. Las pruebas bioestadísticas realizadas tomaron en cuenta la estadística descriptiva, y la inferencial, con la prueba t de grupos igualados para la comparación de diferencias medias. Se tomó un valor de p menor de 0.5 como significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 17 pacientes posmenopáusicas que reunieron los criterios de síndrome metabólico, cuyos datos demográficos se registran en el *cuadro 1*. La edad mediana de las pacientes fue de 53.4 años, con un rango de 49.1 a 61.2 años. Todas las pacientes cumplieron con los criterios clínicos y bioquímicos para menopausia y síndrome metabólico, ya sea completo o incompleto. Se comparó el peso y el IMC de las pacientes a los 18 años (por interrogatorio) con los parámetros que presentaron al inicio del estudio, así como a las 4, 8 y 12 semanas después del inicio de la dieta. Hubo un incremento en el peso y en el índice de masa corporal de los 18 años al momento de ingreso al estudio (una ganancia media de 16.6 kg, con un incremento en el IMC de 8.19 puntos). El promedio de decremento ponderal a 4 semanas después del inicio de la dieta fue de 2.38 kg, a 8 semanas de 3.43 kg y a 12 semanas fue de 4.57 kg, con una media de 0.38 kg perdidos por semana ($p = 0.035$, prueba t de Student, con IC del 95% 73.13 a 87.89). Los índices de masa corporal disminuyeron también a 4 (1.05), 8 (1.51) y 12 semanas (2 puntos) con un promedio de 0.16 puntos perdidos por semana ($p = 0.013$, IC 95% = 32.66 a 38.86). La relación

Cuadro I. Características demográficas de la población estudiada a los 18 años, y al inicio del estudio.

	Talla 18 años	Peso 18 años	IMC	Edad	Talla	Peso	IMC	Cintura	Cadera	C/C
DPT	1.47	58	26.84	49.3	1.45	64	30.43	91	105	0.86
JTE	1.48	56	26.47	61.2	1.43	67.3	32.91	110	111	0.99
PMG	1.6	66	25.78	58	1.57	75.4	30.58	97	100.5	0.96
CPP	1.53	75	32.03	50	1.48	90.3	41.22	108.5	126.5	0.85
HDI	1.51	62	27.19	58.7	1.48	69.6	31.77	108.7	107.7	1.009
LCA	1.49	69	31.07	60	1.49	81.6	36.75	112	118.2	0.9475
GCA	1.35	52	28.53	55	1.35	58	31.82	107	111.2	0.96
MAR	1.55	79	32.88	49	1.5	94.6	42.04	121.4	126.4	0.96
MUN	1.5	89	39.55	57	1.48	122.1	55.74	146.2	142.2	1.02
RME	1.51	63	27.63	50.8	1.49	83.5	37.61	107.7	115.1	0.93
SGE	1.53	82	35.02	49	1.49	109.6	49.36	142.5	141	1.01
SCC	1.5	65	28.88	49.1	1.48	84	38.34	115.5	116.2	0.99
CPL	1.56	72	29.58	54	1.55	93	38.7	123	126	0.97
CNJ	1.59	63	24.91	50	1.56	78.2	32.13	116.2	110	1.05
XOC	1.61	87	33.56	52	1.57	111	45.03	128	125	1.024
BGL	1.57	63	25.55	54	1.54	87.2	36.76	115.1	112.6	1.02
LGU	1.6	70	27.34	51	1.58	77.1	30.88	107.2	113.5	0.94
Autosuma	25.95	1171	502.81		25.49	1446.5	642.07	1957	2008.1	16.4905
Promedios	1.526470588	68.88235294	29.57705882	53.41764706	1.499411765	85.08823529	37.76882353	115.1176471	118.1235294	0.970029412
Desv. est.	0.063829967	10.60590845	3.950803343	4.194525494	0.058999003	17.2890819	7.173054512	14.14033395	11.65083309	0.054796918
Mediana	1.53	66	28.53	52	1.49	83.5	36.76	112	115.1	0.97
Int. confianza	0.030342238	5.041628738	1.878055403	1.993911258	0.028045789	8.218544648	3.409785963	6.721754605	5.538344518	0.026048284

Cuadro II. Niveles de leptina matutina y vespertina, así como de hormona del crecimiento, basales y a 6 y 12 semanas después de iniciada la dieta hipocalórica en las pacientes del estudio.

	Leptina pre mat	Leptina pre noc	Leptina trans mat	Leptina tans noc	Leptina mat post	Leptina noct post	GH basal	GH 6 semanas	GH 12 semanas
DPT	6.1	8.4	4.5	6.3	4.2	3.7	0.34	1.23	0.24
JTE	4.2	4.1	3.4	3.9	1.5	1.9	0	0.61	0.57
PMG	6.1	3.8	5.8	4.2	5.7	3.7	0.25	2.3	0.23
CPP	7.1	8.3	4.9	6.1	6.8	5.6	0.54	1.9	0.37
HDI	2.5	5.9	1.7	4.8	1.4	3.2	0.33	0.5	3.7
LCA	1.2	0.6	0.7	0.35	0.19	0.44	1.1	0.65	5.6
GCA	1.4	1.7	0.7	0.45	0.27	0.68	0.5	0.25	3.2
MAR	6.3	4.8	2.3	2.6	0.57	0.68	0.65	1.58	0.44
MUN	2.8	5.7	2.9	3.3	2.7	1.9	0.25	0.98	0.68
RME	6.6	8.1	1.6	2.7	4.3	7.3	1.58	3.7	0.28
SGE	4.3	2.6	1.6	1.9	0.82	0.16	0.98	5.6	0.56
SCC	3.4	6.1	2.5	4.9	0.07	2.6	1.65	3.2	0.5
CPL	5.8	8.1	3.4	7.8	2.02	6.3	1.05	0.44	0.65
CNJ	3.6	4.6	2.7	2.5	0.98	1.3	2.31	0.68	0.25
XOC	5.8	5.7	6.9	4	3.5	0.6	0.89	0.35	1.58
BGL	6.8	9.7	6.4	9.3	3.9	2.1	0.55	5.7	0.98
LGU	8.8	7.3	8.3	5.6	4.8	3.3	0.45	0.88	0.4
Promedios	4.6	5.31	3.35	3.93	2.43	2.53	0.34	0.61	0.23

cintura/cadera disminuyó levemente en las primeras 4 semanas (de 0.97 a 0.96) sin embargo, a 8 semanas se restableció, y finalmente a 12 semanas se incrementó (de 0.97 a 0.98, $p = 0.52$).

Las pacientes con mayor apego a la dieta mostraron un mayor grado de cetonuria durante sus visitas semanales a evaluación somatométrica. Sin embargo, dos pacientes tuvieron apego adecuado a la alimentación hipocalórica y a pesar de ello no presentaron cetonuria, sugiriendo que existen, mecanismos que pueden impedir dicha manifestación en algunos pacientes (véase sección de Discusión).

Los niveles de leptina se encuentran en el *cuadro II*. El promedio de los niveles séricos de leptina tomados, al

inicio del estudio durante la mañana fue de 4.87 ± 2.75 ng/mL, mientras que el promedio de los niveles determinados por la noche fue de 5.61 ± 2.7 ng/mL. Se determinaron los niveles de leptina a las 6 semanas de iniciada la dieta, reportándose un decremento de 1.37 ng/mL (27.3%, media de 3.54 ± 1.37 ng/mL) y de 1.46 ng/mL (26.02% nocturnos, con un nivel medio de leptina nocturna de 4.15 ± 1.9); a las 12 semanas se reportaron niveles matutinos de 2.57 ± 0.96 ng/mL, (decremento de 2.3 ng/mL, 47.22% por debajo del valor basal) y nocturnos de 2.67 ± 0.99 ng/mL (decremento de 2.94 ng/mL, 52% por debajo del valor basal). Se correlacionaron significativamente los niveles finales de leptina con los pesos fi-

nales de las pacientes ($p = 0.0072$), así como con los índices de masa corporal ($p = 0.084$).

Finalmente, se compararon los niveles de leptina basales matutinos con los niveles homólogos al final del estudio, encontrándose una correlación significativa con el decremento ponderal ($p = 0.0034$), mientras que los valores nocturnos también mostraron una correlación significativa ($p = 0.009$).

DISCUSIÓN

Todas las pacientes cumplieron con los criterios para menopausia y síndrome metabólico, en un alto porcentaje completo. Es interesante hacer notar que la mayoría de ellas (84.56%) presentaban antecedentes familiares de enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico, principalmente diabetes mellitus tipo 2, coronariopatías y eventos cerebrovasculares. Aún cuando no se ha identificado plenamente el antecedente familiar como un criterio para síndrome metabólico, es notable su frecuencia en la población estudiada.⁵

El peso y la talla a los 18 años, documentados por interrogatorio, se correlacionan con los encontrados por Rosebaum y cols, quienes encontraron un incremento anual en el peso de mujeres después de la menopausia de hasta 10 kg por década.⁴ Sin embargo, no es posible descartar el sesgo de recuerdo que puede influir en estas determinaciones.

El grado de apego a la alimentación hipocalórica se encuentra estrechamente relacionado a los niveles de cetonuria que presentaron los pacientes, sin embargo, existieron dos de ellas que no mostraron cetonuria, a pesar de haberse documentado un apego adecuado a la dieta. Existen ciertas teorías que explican este fenómeno: una de ellas es una gluconeogénesis hepática incrementada por el nivel de cortisol sérico elevado con el que cursan algunos individuos (aunque no fue este el caso de estas pacientes, datos no mostrados);^{6,8} también puede ser una disminución de la producción de cuerpos cetónicos por una deficiencia de hormona del crecimiento (documentada en estas pacientes, datos no mostrados), con la consecuente disminución en las vías metabólicas del organismo.⁷

Los decrementos encontrados tanto en peso como en IMC son semejantes a los encontrados en los estudios de Castracane y Haffner, los cuales realizaron seguimiento hasta por 6 meses.^{3,5} Es por ello que, aunque nuestro estudio fue más corto, podemos inferir que una reducción en la ingesta calórica redundó en un decremento sostenido y aceptable en el peso y las medidas somatométricas.

Considerando la obesidad como una enfermedad crónica, y como parte inherente del síndrome metabólico; y tomando en cuenta que nuestras pacientes tuvieron una obesidad prepuberal, no es posible que la meta sea llevarlas a su peso ideal en un tiempo tan reducido como 12

semanas. Nuestros datos indican, sin embargo, que la reducción de peso es posible con una alimentación adecuada, y que este tratamiento debe ser llevado a cabo por tiempo prolongado, de manera que la obesidad sea considerada una enfermedad controlable, tal como la diabetes o la hipertensión. Las metas a alcanzar en el tratamiento de la obesidad deben ser realistas, a corto y mediano plazo, para evitar la deserción y la falta de apego al tratamiento por parte de los pacientes.

Es necesario enfatizar que, a pesar de que la reducción en el peso fue significativa (5.3% del peso corporal, con una disminución aproximada del 20% de la grasa corporal, y una disminución similar en el riesgo cardiovascular, de acuerdo con Shimizu y cols), la relación cintura/cadera no disminuyó debido a que ésta es una medida que está sujeta a la influencia hormonal estrogénica, y ya que nuestras pacientes son posmenopáusicas, la obesidad que aún presentan es predominantemente androide. Será necesario llevar a cabo estudios en los cuales se evalúe el efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la distribución corporal de la grasa en estas pacientes.

Muchos estudios actualmente han demostrado que los niveles circulantes de leptina en el humano están directamente relacionados con indicadores de obesidad, tales como el índice de masa corporal (IMC) o el porcentaje de grasa corporal.^{8,10-12} Estos reportes generalmente abarcan un amplio rango con respecto a edades, aunque se han reportado diferencias con respecto al sexo, con niveles de leptina mayores en las mujeres que en los hombres, y en las premenopáusicas con relación a las posmenopáusicas.^{9-12,14}

No obstante, otros estudios han demostrado la influencia de otras hormonas, tales como los estrógenos, o la somatotropina sobre la secreción de leptina.¹³ Es importante destacar estos dos últimos puntos. Ostlund y cols. han demostrado que la administración de estrógenos, tanto en ratas ooforectomizadas como en mujeres posmenopáusicas, aumenta los niveles de leptina.¹² Se ha documentado la presencia de receptores a estrógenos en el tejido adiposo y esto sugiere que estos esteroides pudieran estar involucrados en la regulación de la producción de leptina.⁶ Nuestros resultados son similares a los descritos previamente, ya que se documentó que las mujeres posmenopáusicas cursan con niveles bajos de leptina.^{3-5,8}

La sarcopenia, la declinación de la masa corporal celular (MCC), y de la masa muscular, son causas importantes de fragilidad y pérdida de la independencia en la senectud.¹⁶ Al correlacionar los niveles de GH y leptina con la masa corporal celular y la masa grasa media de pacientes posmenopáusicas, Roubenoff demostró que la secreción de GH es mayor en mujeres con mayor MCC, así como la masa grasa media también fue mayor.¹³ En nuestro estudio, los niveles de leptina sérica estuvieron inversamente asociados con la secreción de GH. Estos

datos sugieren que la leptina podría modular la secreción de GH a través de su acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis en la vejez, o, bien que la GH regula la secreción de leptina, podría modular la secreción de GH a través de su acción sobre el eje hipotálamo-hipófisis en la vejez, o bien que la GH regula la secreción de leptina.

Otros autores, como Nicklas y cols, sostienen que no hay relación entre la leptina y el síndrome metabólico en pacientes posmenopáusicas.⁷ De los factores asociados con el síndrome metabólico, la leptina sérica se correlacionó significativamente sólo con la globulina de unión a hormonas sexuales (GUHS), y el inhibidor del activador de plasminógeno-1. La leptina por tanto, no parece estar asociada con el síndrome metabólico, sino más bien con la adiposidad.

En nuestro estudio se encontró por el contrario, una relación significativa entre los niveles de leptina, y el decremento en el peso y en el índice de masa corporal, lo cual sugiere que la secreción de leptina puede estar relacionada de manera indirecta con la obesidad androide del síndrome metabólico, y que pueden existir otros factores independientes de los hormonales, tales como las diferencias raciales en las concentraciones plasmáticas de leptina, que de acuerdo con los estudios de Larson y cols. pueden ser los responsables de las diferencias en la composición corporal, el gasto de energía en reposo, y la actividad física entre mujeres de distintas razas.⁸

CONCLUSIONES

- La obesidad, como enfermedad crónica, debe tener un tratamiento a largo plazo que incluya dieta, ejercicio, cambios de estilo de vida, y en el caso de las pacientes posmenopáusicas, puede ser necesaria la terapia de reemplazo estrogénico y el aporte de hormona del crecimiento.
- Los niveles de leptina en pacientes posmenopáusicas con síndrome metabólico presentan valores que pueden tomarse como normales altos, debido a factores que pueden ocultar la hiperleptinemia franca, tales como el hipoestrogenismo, la deficiencia de GH o la sarcopenia.
- Los niveles de leptina no pueden ser tomados como indicadores absolutos de pronóstico en el síndrome metabólico en pacientes posmenopáusicas sin reemplazo hormonal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T et al. Effects of the obese gene product on body weight in ob/ob mice. *Science* 1995; 269: 540-3.
2. Weigle DS, Bukowsk TR, Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995; 96: 2065-70.
3. Castracane VD, Kramer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70(3): 472-77.
4. Rosebaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel AL. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9): 3424-7.
5. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP. *Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy.*
6. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen increases *in vivo* leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154(2): 285-92. *Am J Epidemiol* 1997; 146:581-5
7. Nicklas BJ, Toth MJ, Goldberg AP, Poehlman ET. Racial differences in plasma leptin concentrations in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 315-7.
8. Larsson H, Elmstahl S, Ahren B. Plasma leptin correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996; 45(11): 1580-4.
9. Wade GN, Gray JM. Cytoplasmic 17-b-[(3)H] estradiol binding in rat adipose tissues. *Endocrinology* 1978; 103: 1695-701.
10. Pedersen SB, Hansen PS, Lund S, Andersen PH, Odgaard A, Richelsen B. Identification of estrogen receptors and estrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 262-9.
11. Prins JB, O'Rahilly S, Chatterjee VKH. Steroid hormones and adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 259-61.
12. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 3909-3.
13. Roubenoff R, Rail LC, Veldhuis JD, Kehayias JJ, Rosen C, Nicolson M, Lundgren N, Reichlin S. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1502-6.
14. Sumner AE, Falkner B, Kushner H, Considine RV. Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes, and fat mass in African Americans. *Obes Res* 1998; 6(2): 128-33.
15. Christensen JO, Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Leptin in overweight postmenopausal women: no relationship with metabolic syndrome X or effect of exercise in addition to diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(3): 195-9.
16. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ Jr. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3980-5.