

Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo.

Primer estudio en muestra poblacional uruguaya

Dres. Raúl Pisabarro¹, Ernesto Irrazábal², Alicia Recalde³, Enrique Barrios⁴, Adriana Arocena⁵, Beatriz Aguirre⁶, José María García Loriente⁷, Juan Lorenzo Bonifazio⁸

Resumen

El reciente descubrimiento de la leptina, hormona secretada por el tejido adiposo que modula el gasto energético ha significado un gigantesco avance en el conocimiento de la obesidad. Si bien se ha descrito recientemente en humanos deficiencia de leptina el modelo humano de obesidad responde fundamentalmente a la situación de leptino-resistencia.

En este trabajo se revisa el conocimiento actual y se muestran los valores de leptina de una población de 101 uruguayos de edad media, de ambos sexos, normopeso y obesos (tabla 1) correlacionados con índice de masa corporal (IMC) como medición indirecta de grasa total y medida de la cintura (como medida indirecta de grasa visceral) y cadera (grasa periférica). Se realizó composición corporal por bioimpedancia (BE).

Resultados: Se demostró fuerte correlación entre leptina y grasa corporal total tanto para IMC ($r = 0,53$, $p = 0,0001$), como para porcentaje de grasa corporal (%GC) por BE ($r = 0,61$, $p = 0,0001$). No existió relación significativa entre distribución de la grasa corporal y niveles de leptina. Existió un predominio de los niveles de leptina en el sexo femenino para cualquier valor de IMC y %GC.

Tomados en su conjunto estos datos avalan la correlación de leptina con la masa grasa corporal total.

Palabras clave: Leptina
Uruguay

Introducción

Ya en 1978 los clásicos estudios parabióticos de Coleman⁽¹⁾ y casi diez años más tarde Hervey y colaboradores

⁽²⁾, habían detectado la presencia de un factor circulante que regulaba la magnitud de los depósitos corporales de grasa y el balance energético. Coleman sugirió que los ratones OB/OB (modelo animal de obesidad genética) carecían de ese factor, en cambio el ratón db/db producía dicho factor, pero no tenía respuesta a sus efectos.

En 1994, el equipo de Friedman^(3,4) clonó exitosamente el gene OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico: la leptina. Este descubrimiento se constituyó en uno de los más importantes avances en la investigación de la fisiopatología de la obesidad.

El ratón OB/OB cepa mutante que carece de leptina es obeso e hiperfágico. La administración central o periférica de leptina recombinante a estos ratones determina en agudo una drástica reducción de la ingesta y en forma

1. Prof. Adj. de Clínica Endocrinológica. Facultad de Medicina. Universidad de la República.

2. Ex Asist. de Clínica Endocrinológica. Facultad de Medicina.

3. Médica Toxicóloga.

4. Profesor de Biofísica. Facultad de Medicina.

5. Técnica Laboratorista.

6. Jefa Laboratorio Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CIE).

7. Ex Prof. Agdo. Clínica Endocrinológica. Facultad de Medicina.

8. Profesor de Clínica Endocrinológica. Facultad de Medicina.

Correspondencia: Dr. Ernesto Irrazábal. Br. Artigas 1478 4° piso.

CP 11600. Montevideo, Uruguay

Presentado: 10/8/98

Aceptado 20/11/98

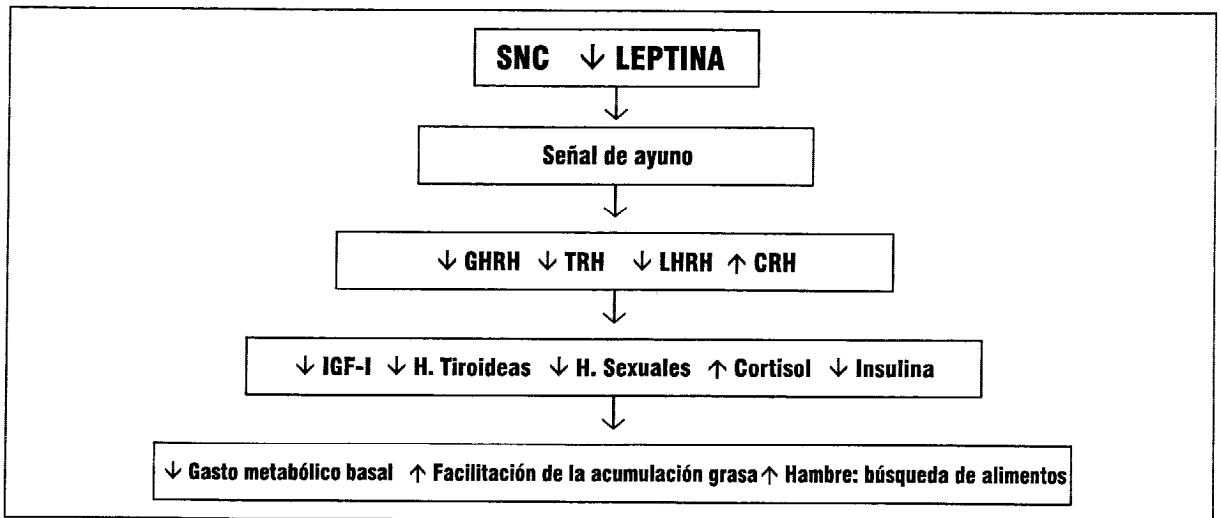


Figura 1. Esquema relacionado con la deficiente percepción por el sistema nervioso central (SNC) de la señal de leptina, ya sea por déficit de producción, trastornos de receptor o del transportador, conduce a la reacción de ayuno. Nótese que si existe señal deficiente (por ejemplo, leptino-resistencia a nivel de receptores) en un ambiente de plenitud el organismo mantiene su reacción de ayuno, lo que favorece la obesidad. Es decir: "El cerebro siempre tiene hambre". CRH: hormona liberadora de corticotropina; GHRH: hormona liberadora de hormona de crecimiento; H: hormona; IGF-I: factor de crecimiento insulino símil-1; LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante; TRH: hormona tirotrófica.

crónica conduce a una marcada disminución de peso ⁽⁵⁾. Esta respuesta implica la existencia de receptores cerebrales para leptina, localizados a nivel hipotalámico, involucrados en la regulación central de la ingesta y del balance energético ⁽⁵⁾. El reconocimiento de que el tejido graso produce una hormona capaz de actuar a través de receptores específicos en órganos diana distantes, creando un "feed-back" para la regulación del peso corporal ubica definitivamente a la obesidad en el campo de la endocrinología.

Como había sido sugerido por Coleman, en sus estudios iniciales, el ratón db/db (ratón obeso y diabético) produce leptina pero tiene una insensibilidad hipotalámica a sus efectos, es decir un modelo de leptino-resistencia. En humanos, si bien recientemente se describieron casos de obesidad severa por ausencia de leptina ⁽⁶⁾, este modelo de leptino-resistencia ⁽⁷⁾ sería el ampliamente predominante, probablemente por defectos a nivel del receptor ⁽⁸⁾.

¿Cuál es el conocimiento actual sobre el papel de la leptina en humanos?

La leptina, una proteína de 146 aminoácidos, 16 KD de peso molecular, es secretada exclusivamente por el tejido adiposo. Es sabido hasta ahora que su producción es modulada por la insulina (quizás por un efecto trófico sobre el adipocito), glucocorticoides y esteroides sexuales. Una vez en el torrente circulatorio actuaría a nivel del sistema nervioso central inhibiendo la producción de neuropéptidos hipotalámicos, que incluyen el neuropéptido Y

(NPY) ⁽⁹⁾, el más potente factor estimulante del apetito conocido. Los resultados serían disminución de la ingesta y, por un mecanismo aún no bien elucidado, incremento de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) lo que lleva al aumento del metabolismo basal y el gasto energético. Cuando se comenzó a comprender este complejo mecanismo de retrocontrol, se ubicó a la leptina como una hormona antiobesidad y por ello se la bautizó leptina ⁽⁴⁾ del griego "leptos" que significa fino. Sin embargo, a medida que el conocimiento de la fisiología de esta hormona avanza se está adquiriendo el concepto de que la leptina sería una señal precoz y potente de la reacción de ayuno, y que desde el punto de vista teleológico esta señal ha sido decisiva para la supervivencia de la especie (figura 1). En cambio, la señal antiobesidad o de repleción de los depósitos grasos, no tan importante desde el punto de vista evolucionista, sería mucho más débil y menos ajustada.

La concentración de leptina cae rápidamente (en pocas horas) y en forma desproporcionada a la pérdida de grasa en ratones sometidos a deprivación calórica ^(10,11), este descenso de la leptina parece ser capital en la adaptación al ayuno prolongado, sugiriendo que el nivel de esta hormona se comporta como un "sensor" del balance energético. El ayuno prolongado produce, entre otros cambios, neuroendócrinos un descenso de los niveles de insulina, aumento de glucocorticoides y disminución de las concentraciones séricas de hormonas tiroideas. Esta activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal así como la supresión tiroidea ⁽¹²⁾, son bloqueadas en roedores con la

Tabla 1. Valores promedio para las principales variables relevadas en normopeso y obesos.

	NO OBESOS		OBESOS	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Edad (media en años)	40	48	44	46
n	34	16	22	29
Leptina	17,1 ± 10,5	8,9 ± 4,8	33,5 ± 16,8	15 ± 14
IMC	25,7 ± 2,2	26 ± 2,4	35,1 ± 4,4	35,2 ± 4,5
ICC	0,79 ± 0,05	0,89 ± 0,08	0,89 ± 0,05	0,97 ± 0,07
% GC ^a (n=38)	29,6 ± 10,3	21,9 ± 6,7	45,9 ± 6	34,5 ± 8,6
Kg GC (n=38)	23,4 ± 9,7	17,3 ± 6,1	41,9 ± 8,3	38 ± 16

(*) se establecen el valor medio y su desvío estándar.

GC: grasa corporal; ICC: índice cintura/cadera; IMC= índice de masa corporal

administración de leptina exógena, indicando que estos efectos son, al menos en parte, modulados por la caída de los niveles de leptina⁽¹³⁾.

En los últimos años se han descrito varios tipos de receptores para leptina en distintos tejidos^(14,15), lo que sugiere otras múltiples acciones en distintos sistemas fisiológicos.

Una de las primeras observaciones señalaba que la administración de leptina restauraba la fertilidad en el ratón hembra OB/OB sugiriendo que esta hormona podría actuar como señal entre el eje hipotálamo-hipofiso-ovárico y el contenido corporal de grasa^(16,17). En niños se ha demostrado una relación entre los niveles de leptina y el comienzo de la pubertad⁽¹⁸⁻²⁰⁾, esta "señal de comienzo de pubertad" se vincula claramente a determinada masa grasa crítica para la capacidad reproductiva.

Objetivos del presente trabajo

Estudiar una muestra poblacional de 101 uruguayos adultos, menores de 65 años (22-62 años) de ambos sexos, normopeso y obesos, con el objetivo de analizar sus niveles plasmáticos de leptina y su relación con índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal, variables antropométricas, niveles de insulina plasmática y género.

Material y método

Se estudiaron 101 individuos adultos, 50 normopeso y 51 con sobrepeso u obesos de ambos sexos entre 20 y 65 años. Como criterio de inclusión se fijó edad adulta (20-65 años) y cualquier IMC. Se excluyeron enfermedades graves como neoplasias, diabetes descontrolada, hipertensión arterial descontrolada y enfermedades sistémicas mayores; en los últimos tres meses uso de glucocorticoides,

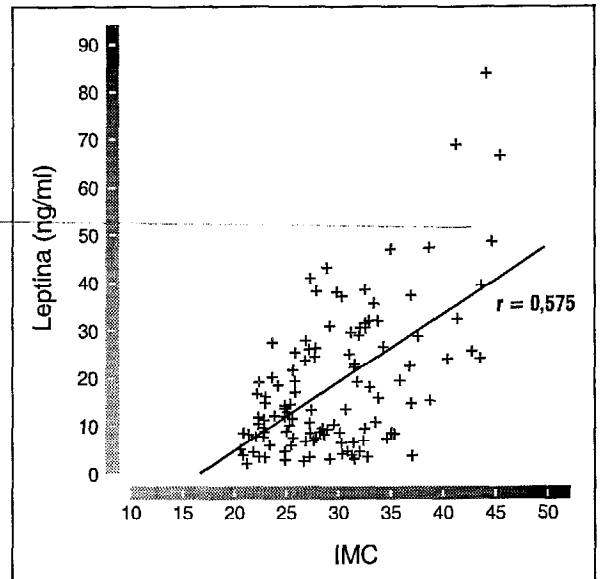


Figura 2. Correlación de leptina e IMC (índice de masa corporal) en 101 adultos, hombres y mujeres entre 20-65 años de edad.

hormona de crecimiento, drogas anorexígenas, insulina o cambios de peso. Las características de la población analizada se exponen en la tabla 1.

En cada uno de ellos se determinó las características antropométricas, realizadas por personal experimentado. El IMC resultó de la relación del peso en kilos sobre el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). La circunferencia de la cintura fue medida en la zona más estrecha, entre la última costilla y la cresta ilíaca⁽²¹⁾. La circunferencia de la cadera medida como la zona más amplia abarcando el contorno glúteo.

La composición corporal fue realizada utilizando método de impedancia bioeléctrica (Maltron BF-905, Body Fat Analyzer), luego de una noche de reposo, en ayunas.

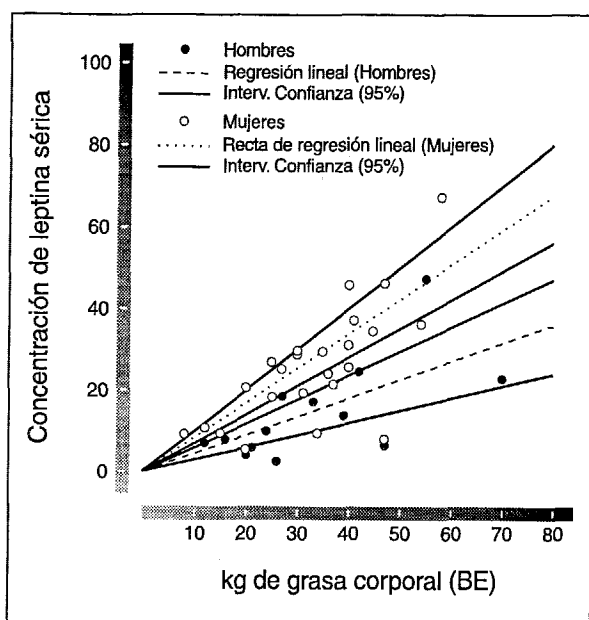


Figura 3. Diagrama de dispersión de los valores de leptina sérica en función de la grasa corporal expresada en quilos (por bioimpedancia = BE). Discriminando hombres y mujeres. Para cada sexo se ajustó una recta de regresión lineal y su intervalo de confianza a 95%. La significación de ambas variables (grasa corporal y sexo) en la determinación de la concentración plasmática de leptina se discute en el texto.

La masa magra y la masa grasa fueron calculadas usando la ecuación de regresión del fabricante⁽²²⁻²⁴⁾.

La leptina fue medida en muestra matinal de sangre, luego de 12 horas de ayuno, usando *kit* comercializado por LINCO Research inc., St. Luis, MO, USA⁽²⁵⁾. La insulinemia basal fue medida por RIA (Diagnostics Products Corporation, USA), con 40% de reactividad cruzada con proinsulina. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 4,30% y 11,93% respectivamente.

El análisis estadístico incluyó el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson (product moment) para estudiar la asociación entre variables continuas. Para analizar el valor de distintas variables en la determinación de la concentración sérica de leptina, se utilizó el análisis de la variación y modelos de regresión lineal múltiple en la perspectiva de los modelos lineales generalizados⁽²⁶⁾. El test de t (Student) se utilizó para contrastes univariados en el caso de las variables continuas. Todos los cálculos fueron realizados con el software SAS (versión 6.11)⁽²⁷⁾.

Resultados

Los niveles séricos de leptina fueron claramente mayores en la población de OB vs NoOB ($p = 0,0001$).

Existió una fuerte correlación directa entre leptina e IMC ($r = 0,57$; $p = 0,0001$) (figura 2).

Esta correlación fue todavía más significativa con el porcentaje de grasa corporal ($r = 0,61$; $p = 0,0001$). Como habíamos confirmado en anteriores observaciones⁽²⁸⁾ y coincidiendo con otros autores, no existió relación con la distribución de la grasa corporal entendiendo la medida de la cintura como índice de grasa visceral o central y la medida de la cadera como de grasa periférica⁽²⁹⁻³²⁾.

Los niveles de leptina predominaron en mujeres sobre los hombres para cualquier valor de IMC y porcentaje de grasa corporal. El estudio de la relación entre la concentración de leptina y la grasa corporal (en quilos) para ambos sexos evidenció claramente este predominio del sexo femenino (figura 3). El sexo resultó una variable significativa en la determinación de los niveles séricos de leptina ($p < 0,05$) en un modelo lineal que incluyó también a la grasa corporal como variable explicativa. En este modelo, la inclusión de un término que exploró la interacción entre la grasa corporal y el sexo no resultó significativa a pesar de lo que sugiere la figura 3.

Comentarios

La identificación del análogo humano del gene OB del ratón junto con la disponibilidad de métodos para la dosificación sérica de su producto leptina han permitido un enfoque más fisiopatológico del estudio de la obesidad.

En nuestro estudio se utilizaron índices antropométricos (BMI; ICC: índice cintura cadera) habitualmente manejados en la clínica para valoración del componente grasoso y su distribución.

Como ha sido observado por otros autores, en el presente estudio los niveles de leptina fueron significativamente más altos en la población de obesos versus normopesos ($p = 0,0001$), destacándose la gran variabilidad interindividual, dado que intervienen muchos otros factores en su regulación: expresión génica, glucocorticoides, esteroides sexuales, insulina, hormona de crecimiento, etcétera.

El creciente conocimiento de esta hormona abre nuevas perspectivas en el difícil campo terapéutico de la obesidad. Una vez que seamos capaces de destrabar este mecanismo de "leptino-resistencia" seguramente podamos disponer de armas terapéuticas más eficaces para el tratamiento del paciente obeso. En este momento se están desarrollando protocolos clínicos de tratamiento con administración de leptina recombinante a obesos humanos diabéticos tipo 2⁽³³⁾. En poco tiempo veremos sus resultados y habremos avanzado un poco más en la comprensión y el tratamiento de esta enfermedad.

Summary

The recent discovery of leptine, a hormone secreted by the adipose tissue, which modulates levels of energy ex-

penditure has signified an enormous step in the knowledge about obesity. Although deficiency of leptine in human beings has been recently described, human obesity is associated to a leptine-resistance situation.

The present report is a review of current knowledge and shows serum leptine concentrations among an Uruguayan population of 101 middle-aged males and females, normal-weighted and obese subjects (table 1) in correlation to the body mass index (IMC) as an indirect measure of fat mass, waist length (as an indirect measure of visceral fat), and hip length (peripheral fat). Corporal composition was made by bioimpedance (BE).

Results: A strong correlation between leptine concentration and total fat, both for IMC ($r = 0.53$, $p = 0.0001$) and for percentage of fat mass (%GC) by BE ($r = 0.61$, $p = 0.0001$) was demonstrated. The relation between corporal fat distribution and leptine levels was not significant. Leptine levels predominated in females for every value of IMC and %GC.

These data as a whole illustrate the correlation between leptine and total fat mass.

Résumé

La récente découverte de la leptine, hormone sécrétée par le tissu adipeux qui module la dépense énergétique, entraîne un énorme progrès au domaine des connaissances sur l'obésité. Quoiqu'on ait décrit récemment chez les humains un manque de leptine, le modèle humain d'obésité répond fondamentalement à la situation de leptino-résistance.

Dans ce travail, on fait la révision des connaissances actuelles, et on montre les valeurs de leptine d'une population de 101 Uruguayens d'âge moyen, des deux sexes, à poids normal, et des obèses (tableau 1), en rapport avec l'indice de masse corporelle (IMC) comme mesure indirecte de graisse totale et mesure de taille (comme mesure indirecte de graisse viscérale) et hanches (graisse périphérique). On a fait la composition corporelle par bioimpédance (BE).

Résultats : On a démonté une forte correspondance entre leptine et graisse corporelle totale, soit pour IMC ($r = 0.53$, $p = 0.0001$), soit pour le pourcentage de graisse corporelle (%GC) par BE ($r = 0.61$, $p = 0.0001$). Il n'a pas existé de relation importante entre la distribution de la graisse corporelle et les niveaux de leptine. Il existe une prédominance des niveaux de leptine au sexe féminin, pour les valeurs du IMC et %gc.

Prises ensemble, ces données ratifient le rapport de leptine avec la masse corporelle totale.

Bibliografía

1. Coleman DL. Obesity and diabetes: Two mutant genes causing

diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978; 14:141-8.

2. Harris RB, Hervey E, Hervey G R. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obesity* 1987; 11:275-83.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
4. Halaas J, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543-6.
5. Caro JR, Sinja MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Cosindine RB. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45:1455-61.
6. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rav H, Wareham WJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387:903-8.
7. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Shalling M. Overexpression of the obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95:2986-8.
8. Considine RV, Sinha MK, Helman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-295.
9. Stephens TW, Bashinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377:530-4.
10. Frederick RC, Lollmann B, Hamann A et al. Expression of OB mRNA and its encoded protein in rodents: impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995; 96:1658-63.
11. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3419-23.
12. Legrady G, Emerson CH, Ahima RS, Flier JS, Lechan RM. Leptin prevents fasting-induced suppression of prothymotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138:2569-76.
13. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E et al. Role of leptin in the neuroendocrine response of fasting. *Nature* 1995; 382:250-2.
14. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culperpper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of leptin receptor, OB-r. *Cell* 1995; 83:1-20.
15. Cioffi JA, Shafer AW, Zupanic TJ, Smidth-Gbur J et al. Novel b219/OB receptor isoforms: Possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Med* 1996; 5:585-9.
16. Tatarani PA, Monroe MB, Dueck CA, Traub SA, Nicolson M, Manore MM et al. Adiposity, plasma leptin concentration and reproductive function in active and sedentary females. *J Obesity Related Metab Disorders* 1997; 21(9): 818-21.
17. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genet* 1996; 12:318-20.
18. Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G et al. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obesity* 1997; 21 (10):881-90.
19. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop EN, Goel P, Clairmont A et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3239-45.
20. Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in

- boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1066-70.
21. **Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al.** Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73:460-8.
 22. **Kushner RF, Schoeller DA.** Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44:417-24.
 23. **Kotler DP, Burastero S, Wang J, Pierson RN Jr.** Prediction of body cell mass, fat free mass, and total body water with bioelectrical impedance analysis: effect of race, sex, and disease. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (suppl):489S- 97S.
 24. **Roubenoff.** Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (suppl):459S- 62S.
 25. **Ma ZA, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M.** Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem* 1996; 42:942-6.
 26. **McCullagh P, Nelder J.** *Generalized Linear Models.* Chapman & Hill, 1989.
 27. **SAS Institute Inc.** *sas/stat User's guide (version 6.11).* Fourth edition, 1990.
 28. **Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A, Barrios E, Aguirre B, García Loriente JM et al.** Leptina: un marcador de riesgo metabólico? *Arch Med Intern (Montevideo)* 1998; 23:113-5.
 29. **Rosebaum M, Nicholson M, Hirsch J, Heynsfield SB, Gallagher D, Chu F.** Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3424-7.
 30. **Hickey MS, Isreal RG, Gardiner SN et al.** Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996; 59:1-6.
 31. **Christensen JO, Svendsen LO, 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 Obesity* 1998; 22:195-9.
 32. **Haffner SM, Gingerich RL, Miettinen H, Stern M.** Leptin concentration in relation to overall adiposity and regional body fat distribution in Mexican Americans. *Int J Obesity* 1996; 20:904-8.
 33. **Trial Recombinant Leptin in Humans.** <http://diabetes.org/ada/new.htm#leptin> (internet). Visto en setiembre de 1998.