

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

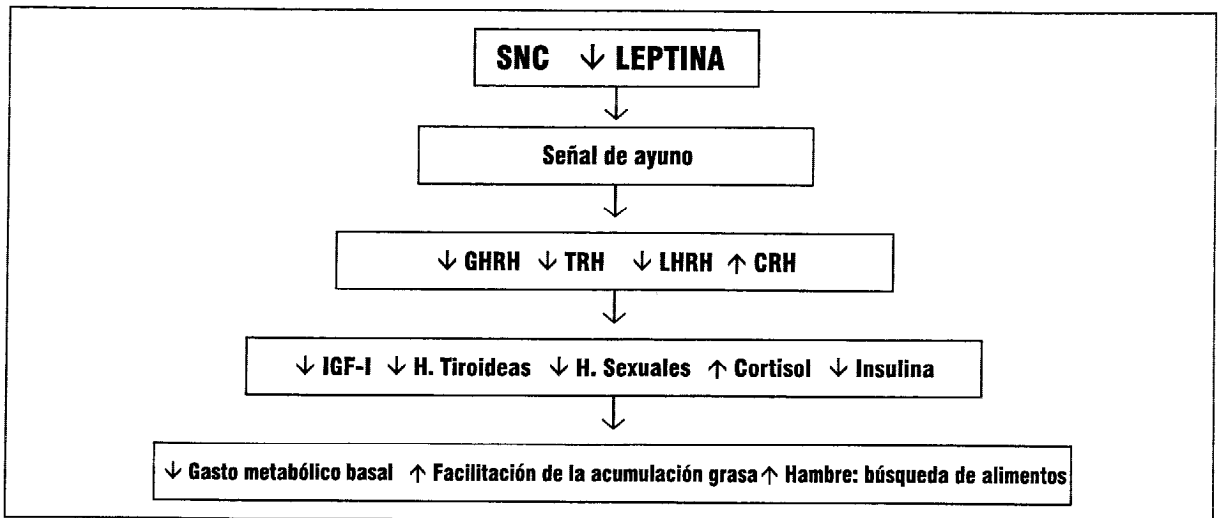


Figura 1. Esquema relacionado con la deficiente percepción por el sistema nervioso central (SNC) de la señal de leptina, ya sea por déficit de producción, trastornos de receptor o del transportador, conduce a la reacción de ayuno. Nótese que si existe señal deficiente (por ejemplo, leptino-resistencia 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, hormona de crecimiento, drogas anorexígenas, insulina o cambios de peso. Las características de la población analizada se exponen en la tabla 1.

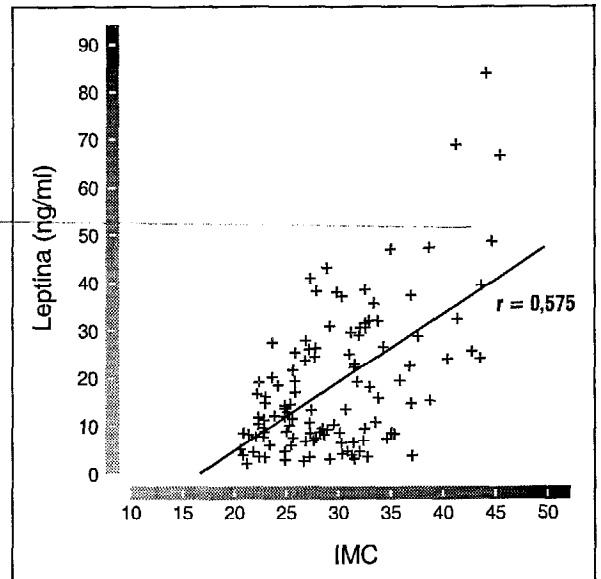


Figura 2. Correlación de leptina e IMC (índice de masa corporal) en 101 adultos, hombres y mujeres entre 20-65 años de edad.

des, 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.

