

Papel de la leptina en el sobrepeso de niños y adolescentes con diabetes mellitus

(Leptin role as a factor in the overweight in children with diabetes mellitus)

Jorge Ureña-Bogantes,* Pilar Salas-Chaves**

RESUMEN

Objetivo: Conocer si la leptina está asociada con el sobrepeso de niños con diabetes mellitus.

Material y métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles en 30 niños con diabetes mellitus: los casos ($n = 15$) con sobrepeso-obesidad y los controles ($n = 15$) con IMC normal: la muestra fue apareada por sexo. En ellos se obtuvo una muestra de sangre y se estudió la concentración plasmática de leptina.

Resultados: En las niñas ($n = 20$) la concentración de leptina fue 25.0 ± 11.0 ng/mL mientras en los niños ($n = 10$) fue de 8.5 ± 5.9 ; la diferencia fue significativa con la prueba de t ($p < 0.005$): asumiendo que las variables fuesen iguales ($p < 0.023$). También las diferencias fueron significativas en la leptina, entre las 10 mujeres con diabetes pero sin sobrepeso-obesidad y las que tenían un IMC normal.

Conclusiones: La concentración de leptina fue mayor en las mujeres y en éstas fue más alta en los que tenían sobrepeso-obesidad.

Palabras clave: Leptina, diabetes mellitus, obesidad.

SUMMARY

Objective: To know if the leptina is associated with the overweight in children with diabetes mellitus.

Material and methods: It was design a case and control study in 30 children with diabetes mellitus: 15 cases with overweight-obesity and 15 controls with a normal BMI. The sample was paired by sex: 20 females and 10 males. In all of them a sample of blood was obtained in order to study the plasmatic concentration of leptin.

Results: In the girls ($n = 20$) the leptin concentration was 25.0 ± 11.0 ng/mL while in the children ($n = 10$) it was of 8.5 ± 5.9 ; the difference was significant with the t test ($p < 0.005$), assuming that the variances were equal ($p < 0.023$). Differences in leptin were also significant among the 10 women with diabetes, but without overweight-obesity and a normal BMI.

Conclusions: The leptin concentration was higher among the women and it was higher in those with overweight-obesity.

Key words: Leptin, diabetes mellitus, obesity, body weight.

La leptina es una hormona que posee una estructura semejante a la citoquina tipo I: con receptores tipo I en una secuencia de aminoácidos semejantes a otras proteínas; fue descrita por Zhang et al¹ en 1984, al informar la clonación del gen responsable del fenotipo obeso, actuando como lipostato. Es producida, principalmente, en el tejido adiposo y recientemente se han identificado otras fuentes de producción: células hepáticas, de la pla-

centa y glándulas del fundus gástrico, aunque el papel fisiológico que tiene la producida de estos otros sitios, aún no está claro. La producida por los adipocitos tiene como función reducir la ingesta de alimentos o incrementar el gasto metabólico, por lo que su nombre está asociado a la palabra delgado.²

Esta hormona contribuye a regular el apetito, actuando sobre el metabolismo de las grasas como un regulador estático y en el metabolismo de la glucosa al aumentar la sensibilidad de la insulina empleando mecanismos centrales y posiblemente también periféricos.^{2,3} Además estimula el sistema reproductivo, ya que sirve como una señal permisiva para el mantenimiento de la

* Escuela de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

** Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica, Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica.

función reproductiva ya que parece estar involucrada en la iniciación de la pubertad participando en la regulación del crecimiento.²⁻⁴

Por otro lado, activa la diferenciación de las células hematopoyéticas a través de los receptores de leptina en células seleccionadas y en la regulación del sistema inmune, trabajando por medio del TNF-alfa para regular la actividad proinflamatoria.²

El descubrimiento reciente de la leptina ha llevado a un rápido progreso en la definición de mecanismos moleculares y fisiológicos de la homeostasis del peso corporal. Probablemente, gran parte de la obesidad humana no es causada por defectos genéticos relacionados sólo con la leptina o su receptor, sino que involucra un complejo sistema homeostático en el cual participa esta hormona como parte de una multitud de genes y eventos regulatorios, cuyos efectos podrían predisponer a los humanos a la obesidad.^{2,5}

Existen numerosos estudios que intentan definir con mayor exactitud las posibles causas asociadas con la aparición de la obesidad en el niño, dentro de las que se destacan las alteraciones metabólicas, presencia de patologías asociadas, excesivo consumo de alimentos, alteraciones genéticas, factores psicológicos, sedentarismo, entre otros.⁶⁻⁸

En humanos, los niveles de leptina se correlacionan con la masa grasa y el peso corporal, tanto en pacientes normales como en obesos. En estos últimos los niveles más altos de leptina fluctúan en periodos cortos de ayuno o realimentación, sin ningún cambio significativo en el contenido graso corporal total, lo cual hace pensar que la leptina actúa como un regulador sensitivo de éste, por lo que el metabolismo lipídico corporal podría estar estrechamente asociado con la regulación de la leptina.⁹

El presente estudio tuvo como objetivo conocer el papel de la leptina como factor de obesidad en el sobrepeso de niños diabéticos durante su atención hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles en niños y adolescentes: donde los casos fueron niños con diabetes y obesidad, y los controles tenían también diabetes tipo I pero no eran obesos. La muestra estuvo integrada por 30 niños y adolescentes diagnosticados con diabetes mellitus: 20 mujeres y 10 hombres distribuidos por un número igual por sexo en los casos y los controles. El promedio de edad fue de 13 años y 6 meses en los casos y 13 años y 7 meses en los controles, lo que refleja el pareamiento por edad en los dos grupos,

con el fin de controlar la edad. La mayoría eran escolares mujeres, residían en la ciudad y ninguno tenía complicaciones clínicas.

Para la obtención de la muestra se analizaron los registros del hospital para conocer los casos que estuvieron en control en el Servicio de Endocrinología en el año 1999, para identificar, en los registros del Servicio de Nutrición, a los que desarrollaron obesidad y los que no eran obesos. Con este propósito en mente se reconocieron primero a quienes se les había prescrito dietas hipocalóricas: partiendo de la premisa que este tipo de dietas hipocalóricas se recomienda a quienes tienen exceso de peso, para así identificar, entre los pacientes del Servicio de Endocrinología, los pacientes diabéticos. Fue así que se revisaron los expedientes clínicos de los enfermos para conocer quiénes tenían sobrepeso u obesidad (casos) y los que tenían un peso adecuado para su edad (controles). Por otra parte, se solicitó la autorización de los padres o encargados de los niños y adolescentes para llevar a cabo el estudio, informándoles de manera detallada la investigación que se pretendía hacer. Así, mediante la técnica de la entrevista se obtuvo información acerca de antecedentes personales, familiares y de su padecimiento para luego tomar a los niños por la mañana (previo ayuno de 12 horas) una muestra de sangre venosa (5 mL) para los exámenes bioquímicos.

La concentración de leptina se analizó por radioinmunoensayo: usando un "kit" de reactivos comerciales (DSL-23100 de la casa Diagnostic Systems Laboratories Inc). La detección de la leptina se hizo por inmunoradiometría (IRMA).

El procedimiento usado emplea dos sitios de unión donde la leptina es identificada mediante dos anticuerpos: consiste en poner a reaccionar el suero del paciente con anticuerpos específicos antileptina unidos por uniones covalentes a las paredes del tubo. Inmediatamente después, se adiciona un antisuero anti-leptina marcado con yodo 125, el cual se fija a los anticuerpos anti-leptina adheridos al tubo. La leptina presente es unida por ambos anticuerpos para formar un "sándwich".

Después de un periodo de incubación de 24 horas, los reactivos que no se unieron son removidos por decantación y lavado de los tubos. La cantidad de leptina presente fue proporcional al número de cuentas por minuto medidas en un contador Gamma modelo Wallac 1470. Esta concentración se calculó comparando las cuentas por minuto de las muestras, con las cuentas por minuto de los estándares. Como control de calidad se utilizaron controles de leptina humana con concentraciones conocidas: de 2.5 ± 0.8 ng/mL y 15 ± 4 ng/mL.

RESULTADOS

El promedio de concentración plasmática de leptina en los 30 niños y adolescentes fue en las mujeres de 25.0 ng/mL \pm 11.0 ng/mL y en los hombres de 8.5 ng/mL \pm 5.9 ng/mL, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.005$) entre sexo: más alta en las mujeres que en los hombres (*Cuadro 1*).

Debido a las diferencias por sexo se analizó por separado la concentración en hombres y mujeres, según fuesen casos o controles (*Cuadro 2*). En los 10 hombres, (5 casos y 5 controles), las concentraciones de leptina fueron de 10.5 \pm 7.2 ng/mL en los casos y 6.5 \pm 4.2 ng/mL en los controles. Sin que, aparentemente, hubiese diferencias entre ambos grupos, que por el tamaño de los grupos: 5 casos y 5 controles, no es factible comparar.

En las 10 mujeres del grupo de casos la concentración promedio fue de 30.4 ng/mL \pm 10.5 y en las 10 del grupo de control fue de 19.6 \pm 8.9 ng/mL; las diferencias entre ambos grupos fue significativa ($p = 0.02$). El *cuadro 3* muestra que no hubo diferencias entre varianzas por lo que la prueba de t es válida.

DISCUSIÓN

La leptina está regulada por influencias hormonales y ambientales. La concentración en la sangre se asocia estrechamente con el volumen de masa grasa, lo cual sugiere que actúa como señal de la grasa corporal almacenada. Ante la restricción de alimentos se reduce drásticamente la expresión del gen de la leptina y la concentración de ésta en el plasma; esto ocurre de manera más rápida y desproporcionada cuando hay una pérdida de peso corporal.^{2,10}

Blum et al,¹¹ observaron en 1997 que hay diferencias en la concentración de leptina entre hombres y mujeres, lo que explica las diferencias entre los niños y niñas de este estudio. Sin embargo, el hallazgo que cabe destacar fue que las niñas y adolescentes diabéticas con sobrepeso, tuvieron una mayor concentración de leptina ($p < 0.005$) con respecto al grupo control.

Otros investigadores¹² han encontrado también diferencias en la leptina por sexo y contenido de grasa corporal: destacan que la diferencia se explica porque en las mujeres hay una mayor cantidad de grasa corporal y por las diferencias hormonales propias de la mujer.

Por otro lado, se sabe que la concentración de leptina es proporcional al porcentaje de grasa corporal, pero esta relación se modifica en niños a quienes se les administra insulina; hay reportes¹³ en los que se menciona que el tratamiento prolongado con insulina au-

Cuadro 1. Concentración de leptina según el sexo en la muestra de niños con diabetes mellitus tipo 1, según sexo.

Estadístico	Sexo*	
	Hombre	Mujer
n	15	15
Promedio (ng/mL)	8.5	25.0
Desviación estándar	5.9	11.0

* $p = 0.005$

Cuadro 2. Concentración de leptina (ng/mL) en los casos y controles según sexo.

Estadístico	Hombres		Mujeres*	
	Casos	Controles	Casos	Controles
n	5	5	10	10
Promedio (ng/mL)	10.5	6.5	30.4	19.6
Desviación estándar	7.2	4.2	10.5	8.9

* $p = 0.002$

Cuadro 3. Comparación de los promedios de leptina para las mujeres según grupos.

Diferencia entre varianzas	Prueba de t				
	Asumiendo varianzas		p		
F	p	t	g/L	(2-colas)	
Igual	0.057	0.815	2.49	18	0.023
Diferente			2.49	17.5	0.023

menta significativamente la concentración de esta hormona, mientras otros autores sugieren que la dosis diaria de insulina con respecto al peso corporal, correlaciona positivamente con el índice de masa corporal y el porcentaje de grasa.¹⁴ Es por eso importante evaluar con mayor frecuencia los requerimientos de insulina de estos pacientes. Así, pues, todo indica que la correlación entre la leptina al inicio de la diabetes y durante el tratamiento sugieren que la disposición genética juega un papel relevante en la concentración plasmática de leptina.

El descubrimiento de la leptina ha llevado a un rápido progreso en la definición de mecanismos moleculares y fisiológicos que regulan la homeostasis del peso corporal. Probablemente, gran parte de la obesidad no es causada por defectos genéticos relacionados sólo con la leptina o su receptor, sino que involucra un complejo sistema homeostático en el cual esta hormona participa como parte de otros eventos regulatorios asociados a

genes, cuyos efectos podrían predisponer a los seres humanos a la obesidad.^{1,6}

La mayoría de las personas obesas presentan hiperleptinemia, de hecho, existe una relación lineal entre el índice de masa corporal y la concentración de leptina en ayunas. Tales observaciones sugieren que la mayor parte de los casos de obesidad está asociada con la resistencia funcional a la leptina. Muchas de esas personas no tienen defectos en los receptores de leptina, por sí solos, pero otras alteraciones podrían explicar la resistencia aparente a esta hormona.¹³

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración de la enfermera Sandra Monge Boza del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional de Niños por su disposición de colaborar en esta investigación.

Referencias

1. Alvarado M, Gómez G. *Fisiología del Adulto*. Escuela de Nutrición Facultad de Medicina. Curso de Actualización Clínica para Nutricionistas, CCSS San José, Costa Rica: Oficina de Publicaciones, Universidad de Costa Rica. 1998: 62.
2. Hoppin A, Kaplan L. The Leptin Era: New Insight into the mechanisms of Body Weight Homeostasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 250-264.
3. Quinton N. Leptin binding activity changes with age: the link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(7): 2336-41.
4. Campfield L. Neurology of OB protein (leptin). In: *Neuroendocrinology of leptin*. Nova Scoti, Canada: A.B. Grossman. 2000: 12-20.
5. Cheung C. Perspectives on Leptin's Role as a metabolic signal for onset of puberty. In: *Neuroendocrinology of leptin*. Nova Scoti, Canada: AB. Grossman. 2000: 87-105.
6. Serrano A, Field J. *Obesidad*. PAIDOS-Pediatría México. 1994; 6(1): 3-12.
7. Smith J. *Understanding childhood obesity*. Mississippi, USA: University Press of Mississippi. 1999: 3-32.
8. Wardley B, Puntis J, Taitz L. *Manual de nutrición infantil de México*: Oxford University Press Mexico, 2000: 209-16.
9. Jacobson M, Yoon D, Frank G. Serum leptin is elevated out of proportion to the body mass index in adolescent females with familial combined hyperlipidemia (FCH). *Clin Pediatr* 1999; 38: 49-53.
10. Elmquist J. Anatomic basis of leptin actino in the hypothalamus. In: *Neuroendocrinology of leptin*. Nova Scoti, Canada: A.B. Grossman. 2000: 21-41.
11. Blum WG. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endoc and Metab* 1997; 82: 2904.
12. Ahmed ML, Ong KKL, Watts P, Morrell DJ, Preece MA. Elevated leptin levels are associated with excess gain in fat mass in girls, but not in boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1188-93.
13. Salvatoni A, Bertoncello N, Bachella L. Leptin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1290-1.
14. Pietiläinen K, Virtanen SM, Rissanen A, Rita H. The rol of leptin in human physiology. *Arch Dis Child* 1995; 73: 398-402.

Correspondencia:
Pilar Salas Chaves,
Instituto de Investigaciones en Salud (INISA),
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio,
San José, Costa Rica.
Correo electrónico:
msalasc@cariari.ucr.ac.cr; Fax: 207-5130.

