

Importancia de la hormona leptina en Ginecología y Obstetricia

Dr. Alejandro D. Teppa Garrán*

Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. Centro colaborador del Programa Especial en Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas. Laboratorio de Bioenergética del Transporte Celular, Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas (del gr. *hormao*, excitar, mover) son sustancias químicas específicas de las glándulas de secreción interna que son vertidas en la sangre y regulan las actividades del organismo, transfiriendo información desde un conglomerado de células hacia otro grupo celular ubicado a distancia (1). La leptina tiene su sitio primario de acción en el hipotálamo, presenta además, un ritmo circadiano y un patrón de secreción pulsátil, las cuales son características propias de las hormonas (2).

La leptina es presentada principalmente como "la hormona del tejido adiposo"; sin embargo, aunque este tejido no es reconocido como una glándula endocrina, basado en su composición y diferente localización anatómica, es capaz de sintetizar varias proteínas, además de la leptina, tales como: el factor de necrosis tumoral alfa, el angiotensinógeno y la adiposina (2-4).

De esta manera, la leptina se puede catalogar como una hormona y se conoce desde hace casi 5 años solamente (5), por lo que muchas de sus actividades fisiológicas no han sido demostradas. En general, participa en la regulación del metabolismo y la ingesta de alimentos, pero también se le atribuye un papel importante en las funciones reproductivas y su participación en ciertos fenómenos fisiopatológicos (6). Este trabajo de revisión, pionero en Venezuela, tratará sobre el papel de la leptina en el metabolismo y la reproducción humana, con importancia en el mundo de la Ginecología y Obstetricia.

*Médico Cirujano. MSc Biología de la Reproducción Humana.

Recibido: 22-10-98

Aceptado para publicación: 30-12-98

Obesidad

La obesidad es ampliamente conocida por incrementar los riesgos de ciertas enfermedades, tales como: enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipoproteinemia, hipertensión, litiasis vesicular, cáncer del endometrio, cáncer de mama en posmenopausia, artritis y estrés psicológico (7). En la patogénesis de la obesidad se consideran factores genéticos, ambientales (disponibilidad alimentaria, estrés psicológico, ejercicios, clase socioeconómica, tipo de trabajo, etc.) y farmacológicos (7,8). En general, la obesidad humana, con la excepción de algunos síndromes poco frecuentes, se caracteriza por ser poligénica y multifactorial (9).

Control del apetito

El apetito es una conducta apetitiva, regulada a nivel hipotalámico. En este último lugar, se localiza un peso de referencia, que puede variar, tanto en la misma persona como en varias de ellas. Los seres humanos, por lo general mantienen el mismo peso por un período de muchos años (8). En el estudio Framingham, se reportó que el peso corporal del promedio de los adultos se incrementa sólo 10% durante un período de 20 años, esto sugiere que la toma y gasto de energía son reguladas coordinadamente con el propósito de mantener un nivel constante de grasa corporal, y de allí de peso corporal (9).

El núcleo ventromedial del hipotálamo es conocido como el centro de la saciedad, mientras los núcleos laterales del mismo son el centro del apetito. Lesiones laterales del hipotálamo, a menudo involucran fibras del sistema trigémino, y resulta en una pérdida sensorial que contribuye a la afagia; y

en forma similar, la sección del trigémino periférico también puede resultar en disturbios de la conducta apetitiva. Lesiones laterales al hipotálamo pueden incluso afectar fibras de pasaje dopaminérgicas, con resultados semejantes (8).

Aparte de la regulación central del apetito, existen factores periféricos involucrados, tales como la colecistoquinina, el neuropéptido Y, la glucosa, etc. A la colecistoquinina se le considera una molécula que media la saciedad (se descarga desde el duodeno por la ingesta de aminoácidos y ácidos grasos, así como a nivel del sistema nervioso central) (8). El neuropéptido Y causa ganancia de peso por estimular la ingesta de comida y reducir la termogénesis en el tejido adiposo marrón (10). Además existen vías aferentes viscerales a nivel de faringe y estómago, que informan al cerebro si ocurre distensión del aparato digestivo, con lo cual se inhibe el apetito, o si se presentan contracciones del estómago vacío, que estimulan el apetito (8,11).

La teoría lipostática postula que el tamaño de la grasa corporal es informada al sistema nervioso central a través de un producto del metabolismo de los adipocitos, que circula en la sangre e interactúa con el hipotálamo (12).

Modelos de obesidad en animales

Las mutaciones de modelos de obesidad en ratones más estudiadas son: la *ob/ob* (obesidad) y la *db/db* (diabetes), las cuales son heredadas de forma autosómica recesiva y se han descrito desde 1950 (7). Los ratones obesos *ob/ob* presentan una mutación del gen *ob*, codificando una proteína que no es activa. Estos ratones se caracterizan por una marcada obesidad de inicio temprano, hiperfagia, hipotermia, hábito asténico, infertilidad, bajo gasto energético, disfunción tiroidea, hiperinsulinemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 (7,9,13). Los ratones *db/db* presentan el mismo fenotipo que el ratón *ob*, aunque se caracterizan genéticamente por presentar una mutación a nivel del gen *db* en el cromosoma 4 (7).

Mediante experimentos de parabiosis, es posible conectar indirectamente los sistemas circulatorios de ratones *ob/ob* a los *db/db*. De esta manera, los ratones *ob/ob* perderán peso y reducirán su ingesta de alimentos, mientras los ratones *db/db* no lo harán. Coleman (14), concluyó a partir de estos experimentos, que el ratón *ob/ob* no produce suficiente factor de saciedad para regular el consumo de alimentos y el gasto energético, mientras el ratón *db/db* si lo produce, sin embargo no responde al

mismo.

Leptina

En 1994 se realizó el clonaje y secuenciación del gen *ob* (obeso) del ratón, situado en un segmento de 650 kb del cromosoma 6, el cual codifica un RNA_m de 4,5 kb en el tejido adiposo (marrón y blanco) que traducido en una proteína de 16 kDa y 167 aminoácidos, llamada leptina (del gr. *leptos*, delgado). El equivalente humano del gen *ob* también fue clonado y secuenciado, presentando un 84% de semejanza con la misma proteína del ratón (5). La secuencia de aminoácidos de la leptina es altamente conservada (84% 97% de homología) entre varias especies caracterizadas (ratón, rata, humano y ganado) (15).

La leptina podría ser parte del sistema de señales que informan al cerebro acerca del tamaño del tejido adiposo, de esta manera el cerebro tendría conocimiento acerca del tamaño de la energía almacenada. Esa señal se transmitiría al hipotálamo, el cual modula la transmisión de varios neuropéptidos, regulando la ingesta de alimentos y el gasto energético (7).

En experimentos realizados en ratas Sprague Dawley y Zucker, se ha demostrado que la leptina hiperpolariza las neuronas hipotalámicas sensibles a la glucosa activando un canal de potasio sensible al ATP. Este canal de potasio puede actuar como la parte final en la cascada de activación del receptor de leptina OB-Rb (isoforma larga) en las neuronas hipotalámicas (16).

El ratón *ob/ob* presenta una mutación sin sentido (citoquina por timidina) en el codón 105, sustituyendo al codón arginina por un codón de terminación, produciéndose una proteína truncada no funcional (7). La administración de leptina recombinante al ratón *ob/ob* reduce su contenido de grasa, la ingesta de comida, una reducción del RNA_m para el neuropéptido Y en el núcleo arcuato, la hiperglicemia y la hiperinsulinemia (9).

La leptina en el plasma

Las concentraciones plasmáticas de leptina son significativamente mayores en mujeres que en hombres ajustados por edad y peso corporal, probablemente por el mayor contenido de grasa corporal en las hembras. En sujetos de la misma edad y peso corporal, pueden existir variaciones muy notables, determinándose por un confiable radioinmunoensayo. En sujetos obesos, los niveles de leptina son notablemente elevados. Posterior a

una ingesta de calorías, los niveles de leptina disminuyen (9). En ratones se ha observado mayor cantidad circulante de acuerdo al aumento en la edad; sin embargo, este dato no parece ser igual para los humanos (17).

Los niveles circulantes tienen mayor relación con el contenido de grasa abdominal, específicamente señala el contenido de grasa subcutánea (17). Circula en la sangre en sujetos delgados a niveles bajos (5-15 ng/ml), y aproximadamente el 50% es hormona libre (18). Su tiempo de vida media se estima menor a 60 minutos (19). Se elimina vía renal por un proceso rápido, no saturable de filtración glomerular, seguido por degradación metabólica en los túbulos renales (20,21).

Las proteínas que unen a la leptina en el plasma, modulan su aclaramiento metabólico, la biodisponibilidad y las respuestas de los tejidos a la hormona. La elución en filtración en gel de sephadex G.100 de leptina recuperada del suero marcada con ^{125}I , demuestra que la leptina marcada es eluida con macromoléculas. Esta unión es específica, reversible y desplazable al añadir al sistema, leptina no marcada (18). Realizando estos experimentos, se ha observado que la leptina eluida en su mayoría unida a proteínas, en individuos delgados comparado con sujetos obesos, estos la presentan en gran parte circulante en forma libre, la cual es probablemente, la que ejercerá los efectos biológicos, y de esta forma explicaría su predisposición a hacer resistencia a la leptina (2). La capacidad de las proteínas de unión de leptina plasmática es muy baja, existiendo mayor cantidad de leptina libre en sujetos con niveles circulantes elevados de leptina. Es posible que la vida media de la leptina libre sea entonces menor, situándose en aproximadamente 25 minutos o menos, en esos estados hiperleptinémicos (17).

La leptina es muy grande (16 kDa) para penetrar con facilidad la barrera hematoencefálica mediante difusión pasiva. Su entrada hacia el líquido cefalorraquídeo probablemente ocurre a través de un mecanismo de transporte específico y saturable, que media la unión y la endocitosis de la leptina por los capilares cerebrales (22). La leptina cruza la barrera hematoencefálica mediante receptores a nivel de los plexos coroides, aunque a nivel hipotalámico esta barrera escasea.

Receptores

La leptina es nombrada por algunos como una citoquina perteneciente al grupo del factor de necro-

sis tumoral (23). Su receptor (OB-R) es una proteína de membrana homóloga a las proteínas de la familia de receptores para citoquina clase I. Se han identificado diferentes isoformas del receptor, las cuales difieren en el largo de sus dominios citoplasmáticos: OB-Ra, OB-Rb, OB-Rc y OB-Rd. Las isoformas cortas de los receptores para la leptina, las cuales presentan una terminación prematura característica, son: OB-Ra, OB-Rc y OB-Rd, mientras el OB-Rb es la isoforma larga, la cual es la más importante mediando los efectos biológicos de la leptina (24). Las isoformas cortas de los receptores de leptina posiblemente son las que median el transporte a través de la barrera hematoencefálica (25). Reciente evidencia sugiere la existencia de un receptor soluble OB-Re, porque no presenta el dominio transmembrana (26).

Se han identificado receptores para leptina de muy alta afinidad en el cerebro humano, en los plexos coroides, hipotálamo (núcleos arcuato, supraquiasmático, mamilar, dorsomedial, posterior, paraventricular y ventromedial), leptomeninges, núcleo basal de Meynert, núcleo olivar inferior, en las células ependimarias de los ventrículos laterales y en las células cerebrales de Purkinje. La isoforma OB-Rb se encuentra principalmente a nivel hipotalámico (24,27). Fuera del sistema nervioso central, el RNA_m para el receptor de leptina se ha localizado en: tejido adiposo, corazón, hígado, riñón, bazo, pulmones, islotes pancreáticos, saco vitelino, hígado fetal, células hematopoyéticas, próstata, testículos y ovarios (25,28). Mediante mapeo genético, estos receptores han sido localizados en el mismo intervalo del cromosoma 4 que contiene el *locus db* (9). El ratón *db/db*, posee en su RNA_m para el receptor de leptina, una inserción en la base 106, de guanina por timidina, provocando una terminación prematura de la cadena, constituyéndose una forma truncada del receptor, que tendrá un dominio intracelular menor (9).

Regulación de la síntesis

El contenido de grasa corporal parece explicar el 50% de los niveles de leptina plasmáticos, por lo tanto otros factores también son envueltos en su regulación (17). Una reducción de 5% del peso corporal se relaciona con niveles circulantes de leptina 50% menores, mientras un incremento del peso corporal de un 10% se relaciona con un aumento del 300% en la cantidad de leptina circulante. Probablemente el contenido de triacilglicéridos en

los adipocitos está involucrado en la regulación de la leptina circulante (17). La expresión del RNA_m *ob* en el tejido adiposo se incrementa en respuesta a la ingesta de alimentos y disminuye durante el ayuno (7). La insulina estimula el depósito de triacilglicéridos en el tejido adiposo, y promueve un aumento en los niveles de RNA_m *ob* en el tejido adiposo. Paralelamente a la ausencia de insulina en animales diabéticos, se presenta una marcada reducción de los niveles de RNA_m del gen *ob* en el tejido adiposo (7). La administración de insulina no regula los niveles de leptina en forma aguda (9). Es de notar que solamente en individuos con sensibilidad normal a la insulina es que se presenta una correlación positiva en los niveles basales de leptina y de insulina (2).

La activación del sistema nervioso simpático por exposición al frío, conduce a una disminución de RNA_m para la leptina en el tejido adiposo marrón y blanco, efecto que puede mimetizarse con la administración de un agonista del adrenorreceptor B₃ (9). Ha sido demostrada recientemente una reducción de los niveles de leptina circulante cuando se coloca una infusión de un agonista de los receptores adrenales beta o de somatostatina (17). Las citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa, actúan en forma directa sobre los adipocitos regulando la liberación de leptina desde sus depósitos (29). La reducción de la cantidad de leptina circulante durante el ayuno se correlaciona con un incremento en la producción de leptina; sin embargo, la infusión de β-OH-butirato no produce cambios en los niveles de leptina en circulación (17).

La expresión de la leptina no sólo es regulada crónicamente. Puede ser regulada rápidamente, como se observa en ratones, de acuerdo a las variaciones diurnas observadas, con un cenit nocturno, momento en que el animal comienza a comer y un nadir vespertino (30). Las diferencias entre la acrófase y el nadir pueden ser tan marcadas como de un 75% (9). En humanos, la leptina presenta un ritmo diurno, con un incremento hacia las 11 pm, haciendo el pico a las 2 am. Se ha hipotetizado, que la elevada insulina circulante diurna produce un incremento retrasado de la leptina circulante (17).

Implicaciones fisiológicas

La leptina, mediando una actividad simpática (posiblemente a nivel central), incrementa el flujo

hacia los riñones, miembros inferiores, glándula adrenal y tejido adiposo marrón interescapular; en los riñones promueve la natriuresis y la diuresis, y a nivel sistémico, produce un incremento en la sensibilidad a la insulina (25).

Es desconocida la causa de la correlación del conteo de leucocitos con la cantidad de grasa corporal; sin embargo, la leptina, correlaciona con ambos, además de estimular *in vitro* la proliferación de células hematopoyéticas. Es factible hipotetizar que la relación entre el conteo de leucocitos y la cantidad de grasa corporal, esté mediada parcialmente por la leptina (31).

La obesidad y la función de las glándulas adrenales en los ratones *ob/ob* pueden ser atenuados mediante una adrenalectomía, resultados similares a los obtenidos con la aplicación de leptina exógena. Estos datos coinciden con las fluctuaciones en los niveles circulantes en seres humanos de leptina, los cuales son inversos a los de cortisol y ACTH (24).

Implicaciones fisiopatológicas

Una reciente investigación ha reportado una fuerte asociación de mayores niveles de leptina con el síndrome metabólico de riesgo cardiovascular, la cual persistió después de corregir por valores de grasa corporal. Este síndrome está caracterizado por: obesidad central, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, hiperuricemia y presión arterial alta (32).

El síndrome de Prader-Willi resulta de una delección (15q), caracterizada por obesidad, apetito insaciable, estatura corta, hipogonadismo, retraso mental y diabetes mellitus tipo 2. En niños con este síndrome, se ha valorado la leptina (a nivel de RNA_m y en plasma) a cifras similares que las usuales para niños obesos que no presentan el síndrome, las cuales son elevadas respecto a los niños normales delgados. Pese a que no existe diferencia en la expresión de leptina entre ambas formas de obesidad, no es posible excluir una respuesta hipotalámica diferente de la leptina (33).

Implicaciones fisiológicas reproductivas

El receptor para la leptina también se ha identificado en tejidos no neuronales, lo cual se podría interpretar como que la leptina podría tener otras funciones aparte de las relacionadas con el metabolismo (9). Se ha demostrado la expresión de leptina, mediante la valoración de los niveles de RNA_m, en las células de la granulosa y del cúmulo

oophoros (34).

La administración de leptina a los ratones hembras *ob/ob* durante 15-30 días, conlleva a una reducción de su peso y restaura concomitantemente su fertilidad (9). Paralelamente se observa una mayor función gonadal, incremento del desarrollo folicular, mayor producción de esteroides sexuales y crecimiento proliferativo del endometrio, los cuales son cambios típicos de la estimulación estrogénica. En los ratones machos *ob/ob*, el mismo tratamiento origina un incremento en el peso testicular. De esta manera, parece probable en estos ratones y en ambos sexos, pensar en un estímulo de la leptina sobre las gónadas, resultando en una mayor producción de esteroides sexuales (35). La leptina estimula *in vitro* la liberación de GnRH y de gonadotropinas. En ratones a quienes se les administra leptina, se ha detectado un incremento y mayor duración de los picos de LH (24).

La caída en los niveles de leptina como respuesta al ayuno podría ser parte de un mecanismo de adaptación de las especies para sobrevivir en épocas de escasez de alimentos, cuando sería irracional la procreación (9). El papel de la leptina en reproducción es tangible, considerando que el tejido adiposo presenta roles en el metabolismo endocrino. Por ejemplo, el tejido adiposo posee aromatasas, que convierte andrógenos (particularmente androstenodiona) en estrona (36).

Variaciones durante el ciclo menstrual

Se han encontrado fluctuaciones en los valores de leptina durante el ciclo menstrual, con los mayores niveles para la fase lútea. Durante la fase folicular temprana estos se encuentran bajos, comenzando a subir gradualmente a partir de la fase folicular media, y encontrándose muy elevados en el período periovulatorio (37). Durante los períodos del ciclo menstrual en que la leptina se encuentra elevada, dentro del rango fisiológico, ésta se correlaciona con el estradiol. En ciclos estimulados con hormonas folículoestimulante y gonadotropina coriónica, se encuentran niveles de leptina mayores a los detectados en ciclos espontáneos (37). Los resultados previos sugieren que el estradiol podría ser un importante regulador en la producción de leptina en las mujeres, al estimular su producción a partir de los adipocitos y quizás desde el mismo ovario (37).

Importancia durante la pubertad

La pubertad es el estado final de maduración del

eje hipotálamo-hipófisis-ovario, culminando en un fenotipo adulto, con cambios en los patrones pulsátiles de GnRH, de las gonadotropinas e incremento de los niveles de esteroides sexuales (38). Estos cambios se asocian con una disminución en la sensibilidad hipotalámica a los esteroides circulantes, incrementándose los pulsos de GnRH y como consecuencia los niveles de gonadotropinas, con lo cual se inicia la menarquía (39).

La relación entre la cantidad de grasa corporal y el inicio de la pubertad fue propuesta alrededor de 30 años atrás (19). Frisch y Revelle propusieron la teoría de un peso crítico de 48 kg que se relaciona con la altura, la constitución física y el metabolismo, al cual la menarquía ocurre. A continuación, esta teoría se redefinió en términos de la composición grasa del organismo: los prepúberes al madurar incrementan su porcentaje de grasa corporal y disminuyen el contenido de agua, de esta manera, se ha sugerido un porcentaje de grasa corporal de 22%, como fundamental para el inicio de la pubertad (39).

La administración de leptina exógena a ratones hembra, conlleva a un inicio temprano de las conductas femeninas, presentación de los ciclos estrales y maduración de los órganos reproductivos, concomitante con cambios en los patrones de la hormona luteinizante y de 17 β -estradiol, indicando un probable papel de la leptina como determinante en el inicio de la pubertad (24). No obstante, existe un estudio realizado en monos machos (*Macaca mulatta*), en el cual se reporta la ocurrencia de la pubertad sin cambios en los niveles circulantes de leptina (40).

En humanos se ha observado un incremento en los niveles circulantes de leptina en suero previo al inicio de la pubertad (24). Se ha reportado que por cada 1 ng/ml de incremento en los valores de leptina, se presenta una disminución de 1 mes en la edad de aparición de la menarquía (41). Por lo que esta hormona, pudiera ayudar a explicar, el retraso de la pubertad usual en mujeres extremadamente delgadas, así como los casos de pubertad precoz observados en las mujeres obesas (19). De esta forma, la leptina sería la señal que informaría al cerebro que los almacenes de energía son suficientes como para suplir las demandas requeridas para la reproducción (19).

Niveles de leptina en algunas condiciones relacionadas con la reproducción humana

En mujeres con anorexia nerviosa, un cuadro clínico caracterizado por un hipogonadismo hipogo-

nadotrópico normoprolactinéxico, los niveles de leptina son reducidos, lo cual está asociado a su menor contenido de grasa y peso corporal (42).

Las mujeres con elevado y continuo entrenamiento físico, usualmente presentan varias alteraciones en su eje reproductivo, pudiéndose presentar hasta un 30%-50% de disminución en la frecuencia de los picos de hormona luteinizante, insuficiencia de fase lútea y amenorrea. Las alteraciones metabólicas incluyen: hiperinsulinemia, hipocortisolemia, hipoglicemia e hipotiroidemia. Estas mujeres atléticas muestran una evidente respuesta metabólica adaptativa, a fin de conservar sus depósitos energéticos; de esta manera no extraña el hallazgo de cifras menores de leptina. No obstante, más interesante aún es el hecho de que las mujeres atléticas cíclicas conservan las variaciones diurnas de leptina, mientras las mujeres atléticas amenorreicas no lo hacen (43). De esta manera, los niveles bajos de leptina en mujeres en edades reproductivas, parecen predecir una condición amenorreica (44).

En el caso de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, una entidad caracterizada por anovulación crónica, hiperandrogenemia, hirsutismo, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y alta incidencia de obesidad, controversialmente no se han encontrado diferencias en las cifras de leptina respecto a mujeres con menstruaciones regulares (45).

En mujeres premenopáusicas se han encontrado niveles de leptina mayores respecto a mujeres posmenopáusicas (46).

Papel fisiológico durante el embarazo

Durante el embarazo la mujer presenta cambios notables en la composición de su cuerpo, gasto de energía y medio hormonal (47). El incremento de peso durante el embarazo es causado por la retención de sodio y agua con la consecuente expansión del volumen extracelular materno, además de un aumento del tejido adiposo tanto de la madre como del feto (48).

El embarazo cursa con niveles elevados de leptina, incrementándose desde el mismo inicio del embarazo (47). Los altos niveles se aprecian en suero materno y en el cordón umbilical al momento del nacimiento. La leptina presente en el cordón umbilical no se correlaciona con la materna, por lo que probablemente sea derivada del feto y/o de la placenta. Se encuentra mayor cantidad de leptina en sangre arte-

rial respecto a la venosa del cordón umbilical, lo cual hace pensar que la síntesis de leptina fetal supera a la producida por la placenta. En el líquido amniótico se encuentran altos niveles de leptina, los cuales se correlacionan con la madre pero no con el feto, por tanto, ésta pudiera derivar en su mayoría de la madre (48).

Los depósitos de grasa se incrementan en las mujeres embarazadas hasta un pico en el segundo trimestre, a partir del cual disminuyen gradualmente hasta el término de la gestación, soportando el rápido período de crecimiento fetal. Similar a ello, los niveles de leptina alcanzan su cenit alrededor de las 20-30 semanas de gestación, declinando en forma gradual hasta el final del embarazo (49). La leptina se encuentra en mayores cantidades a las 36 semanas de embarazo que a los 3-6 meses del período posparto. Las mujeres que presentan mayor ganancia de peso durante la gestación, también reflejan mayores niveles de leptina (36). Concomitante a la elevación de las cifras de leptina durante el transcurso del embarazo, se han encontrado mayores niveles de RNA_m para el receptor de leptina en el útero de ratas, cuyo significado es desconocido (50).

Es reciente el hallazgo de la producción de RNA_m para la leptina por parte de la placenta, un órgano temporal, de reconocidas funciones endocrinas, mediante estudios utilizando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR). En estos estudios, la inmunorreactividad en sospecha detectada a partir de los extractos placentarios, concuerda con los criterios para la leptina humana recombinante: carga, tamaño, identidad inmunológica y análisis electroforético y mediante *western blot*; además, utilizando el análisis inmunohistoquímico, ha sido posible detectar la leptina en el citoplasma de las células del sincitiotrofoblasto (51). Otros estudios han confirmado la producción de leptina por parte del amnios, además del sincitiotrofoblasto (52).

Otro factor que puede favorecer la hiperleptinemia del embarazo es una reducción del aclaramiento renal de la leptina, mediante la unión de ésta a proteínas circulantes. Estas proteínas circulantes son las formas solubles del receptor de leptina (isoforma OB-Re), las cuales son producidas en mayor cantidad por la placenta (53). Los niveles de leptina en sangre del cordón no parecen ser influenciados por la vía de resolución del embarazo, no encontrándose diferencias al medirlos, se trate de un parto o de una cesárea (54).

Modificaciones en el neonato

En los recién nacidos se encuentran bajos los niveles de leptina, lo cual podría tratarse de un estímulo para aumentar el apetito y mejorar la alimentación en ese período crítico neonatal (48). Los niveles de leptina se han reportado más elevados en recién nacidos a término con pesos acorde a edad de gestación que aquellos nacidos prematuros, siendo estos niveles proporcionales a su masa de tejido adiposo (54).

Se ha encontrado en recién nacidos saludables, durante los primeros 4 días de vida, una reducción de 3%-6% de su peso corporal asociado a una reducción del 26% en sus niveles de leptina plasmática. Esta disminución de los valores de leptina parece resultar de una adaptación a la nueva vida extrauterina, y estaría dada por varios factores, tales como: reducción de la ingesta nutricional, disminución del tono insulínico y la exposición a un ambiente extrauterino más frío (el frío causa una reducción en la expresión del gen *ob* en ratas). Además el ayuno y la exposición al frío son acompañados de lipólisis y un aumento de los ácidos grasos libres, estos últimos causan una inhibición en los niveles de RNA_m de leptina en cultivos de adipocitos de ratón (54).

Influencia sobre la lactancia materna

Durante el embarazo la glándula mamaria alcanza su pleno desarrollo favorecida por la interacción con varias hormonas: estrógenos, progesterona, prolactina, lactógeno placentario, insulina, cortisol y tiroideas. Posterior al parto, la caída de estrógenos y progesterona posibilita la acción de la prolactina en iniciar la lactancia. La secreción de prolactina está integrada a un control hipotalámico, en el cual sobresale la acción inhibitoria dopaminérgica. En mujeres lactantes, se encuentra una relación inversa entre la leptina y la prolactina, lo cual puede afectar la producción láctea (36).

La leptina se encuentra en la leche humana en el mismo rango de cantidades apreciadas en el plasma, correlacionando con la adipocidad materna (53). La leptina contenida en la leche humana es similar a la leptina humana plasmática (55). En animales de experimentación ha sido demostrado que la leptina contenida en la circulación materna, es transferida al calostro y a la leche materna, seguido del estómago y la circulación del neonato (55).

Leptina y coriocarcinoma

Se han confirmado niveles de leptina elevados en

pacientes con mola hidatidiforme y coriocarcinoma, comparado con los valores predecibles para estos pacientes por su índice de masa corporal; así como la secreción de leptina *in vitro* por parte de células *BeWo* obtenidas de pacientes con coriocarcinoma. La excisión quirúrgica del tejido molar o el tratamiento del coriocarcinoma con quimioterapia reduce los niveles de leptina. De esta manera, se abre la posibilidad de utilizar la medición de los valores de leptina en plasma conjuntamente con los de la hormona gonadotropina coriónica, como marcadores en el seguimiento de esta neoplasia (52,56).

Leptina y preeclampsia

Los niveles de leptina se encuentran ligeramente elevados en mujeres preeclámpticas respecto a controles gestacionales (49). En el transcurso de un embarazo normal, no existe correlación entre los valores de leptina maternos y fetales (48). No obstante, en el caso particular de la preeclampsia, probablemente si existe una fuerte correlación. La leptina fetal proviene en su mayoría de su tejido adiposo, aunque en los casos de preeclampsia, parece ser la placenta la principal productora.

La administración intracerebroventricular de leptina en ratas Wistar, resulta en una elevación progresiva de la presión arterial media, por aumento de las resistencias periféricas, reflejo de una mayor actividad simpática (57).

En las pacientes preeclámpticas no se presenta la segunda oleada de tejido trofoblástico extraembrionario en las arterias radiales del miometrio, la cual sustituye a las células endoteliales, por lo que se origina un circuito vascular de alta resistencia que empobrece la perfusión placentaria (58). Hipotetizando, la placenta de mujeres preeclámpticas descargaría mayores cantidades de leptina en la madre, incrementando la resistencia insulínica, favoreciendo el transporte de glucosa y ácidos grasos hacia el feto (49,54). De esta manera, la preeclampsia podría tratarse de una respuesta materna fisiopatológica, ante una estrategia de supervivencia fetal fisiológica, dirigida a alterar el metabolismo materno.

Conclusiones

La hormona leptina participa en la regulación del metabolismo y de la ingesta de alimentos, sirviendo como vía de enlace entre el tejido adiposo y el hipotálamo. A su vez, presenta un papel en la

reproducción humana; no obstante, la función que ejerce en la fisiología y fisiopatología materno-fetal no es conocida a plenitud.

Agradecimiento

Dr. Reinaldo Marín por la revisión crítica del presente trabajo.

REFERENCIAS

- Braier L. Diccionario enciclopédico de medicina JIMS. 4ª edición. Barcelona: Editorial JIMS; 1991.
- Sinha MK. Human leptin: The hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol* 1997;136:461-464.
- Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, et al. DP. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997;46:1939-1944.
- Weigle DS. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Ann Endocrinol Paris* 1997;58:132-136.
- 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;372:425-432.
- Conway GS, Jacobs HS. Leptin: A hormone of reproduction. *Hum Reprod* 1997;12:633-635.
- Meinders AE, Toornvliet AC, Pijl H. Leptin. *Netherlands J Med* 1996;49:247-252.
- Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system: motivation. En: Kandell ER, Schwartz JH, Jessell TM, editores. *Principles of neural science*. 3ª edición. EE.UU.: Appleton & Lange; 1991.p.750-760.
- Hamann A, Matthaei S. Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:293-300.
- Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991;260:R321-R327.
- Ganong WF. *Fisiología Médica*. 11ª edición. México: Editorial El Manual Moderno; 1990.
- Kennedy G. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc B* 1953;140:578-592.
- Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 1997;59:719-809.
- Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978;14:141-148.
- Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997;138:3374-3379.
- Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997;390:521-525.
- Ahrén B, Larsson H, Wilhelmsson C, Näsman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997;7:1-8.
- Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Becker GW, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98:1277-1282.
- Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997;275:88-90.
- Cumin F, Baum HP, de Gasparo M, Levens N. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:495-504.
- Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnk BR, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-1985.
- Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspens JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17:305-311.
- Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor alpha locus in Pima Indians. *J Clin Invest* 1995;96:158-162.
- Buchanan C, Mahesh V, Zamorano P, Bran D. Central nervous system effects of leptin. *TEM* 1998;9:146-150.
- Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorespiratory actions of leptin. *Hypertension* 1997;30:619-623.
- Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, Stoffel R, Heim MH, Skoda RC. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 1996;93:6231-6235.
- Couce ME, Burguera B, Parisi JE, Jenson MD, Lloyd RV. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology* 1997;66:145-150.
- Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Gbur J, Mikhail A, Platika D, et al. Novel B129/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med* 1996;2:585-589.
- Kirchgesner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Tumor necrosis factor alpha contributes to obesity related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest* 1997;100:2777-2782.
- Saladin R, de Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-529.

31. Wilson CA, Bekele G, Nicolson M, Ravussin E, Pratley RE. Relationship of the white blood cell count to body fat: role of leptin. *Br J Haematol* 1997;99:447-451.
32. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hiperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:928-933.
33. Lindgren AC, Marcus C, Skwirut C, Eliman A, Hagenas L, Schalling M, et al. Increased leptin messenger RNA and serum leptin levels in children with Prader-Willi syndrome and nonsyndromal obesity. *Pediatr Res* 1997;42:593-596.
34. Antczak M, Van Blerkom J, Clark A. A novel mechanism of vascular endothelial growth factor, leptin and transforming growth factor-2 sequestration in a subpopulation of human ovarian follicle cells. *Hum Reprod* 1997;12:2226-2234.
35. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kaigting EB, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996;137:3144-3147.
36. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:585-589.
37. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D. Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Human Reprod* 1998;13:1152-1156.
38. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997;99:391-395.
39. Roy S. Puberty. En: Mishell DR, Davajan V, Lobo RA, editores. *Infertility, contraception and reproductive endocrinology*. 3ª edición. EE.UU.: Blackwell Scientific Publications; 1991.p.204-224.
40. Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male Rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1997;138:4505-4508.
41. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3239-3245.
42. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3861-3864.
43. Laughlin GA, Yen SSC. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-322.
44. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, Ziegler A, Lubbert H, Emons G, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997;2:335-340.
45. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1687-1691.
46. Shimizu H, Shimonura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and humans subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-292.
47. Highmans TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1010-1015.
48. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch S, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1480-1483.
49. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:278-283.
50. Chien EK, Hara M, Rouard M, Yano H, Phillippe M, Polonsky KS, et al. Increase in serum leptin and uterine leptin receptor messenger RNA levels during pregnancy in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;237:476-480.
51. Señaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X, Gallego R, Castro R, Considine RV, et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997;138:4501-4504.
52. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med* 1997;3:1029-1033.
53. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentrations and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:742-747.
54. Marchini G, Fried G, Östlund E, Hagenäs L. Plasma leptin in infants: Relations to birth weight and weight loss. *Pediatrics* 1998;101:429-432.
55. Casabiell X, Pineiro V, Tome MA, Peino R, Dieguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation os neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4270-4273.
56. Sagawa N, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, Nakao K. Leptin production by hidatidiform mole. *Lancet* 1997;350:1518-1519.
57. Dunbar JC, Hu Y, Lu H. Intracerebroventricular leptin increases lumbar and renal sympathetic nerve activity and blood pressure in normal rats. *Diabetes* 1997;46:2040-2043.
58. Zeeman GG, Decker GA. Pathogenesis of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:317-337.