

PREMIO ENDOCRINOLÓGICO PROF. DR. ABRAHAM GUITELMAN-ACCESIT

Leptina y su relación con factores endocrino-metabólicos y reproductivos en mujeres con Anorexia Nerviosa

Roatta L, Moguilevsky A, Leiderman S, Tatti S, Carbone S

Carrera de Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción, Decanato de Posgrado, Universidad Favaloro.

Los hallazgos encontrados en la anorexia nerviosa (AN) sugieren la existencia de una disfunción hipotalámica; siendo posible que el estrés psíquico, en un individuo vulnerable, produzca cambios bioquímicos reversibles en el hipotálamo, que provoquen esta alteración y que se perpetúe con la pérdida de peso. Debido al estado de deficiencia energética nutricional se establece un mecanismo compensatorio que contribuye al establecimiento y mantenimiento de una Amenorrea Hipotalámica Funcional (AHF)¹⁻⁵. En la AN se encuentran afectados: neurotransmisores cerebrales, ejes gonadotrófico, tiroideo, adrenal y prolactínico, hormona de crecimiento, melatonina, leptina y la sensibilidad a la insulina. Además, como consecuencia de la desnutrición y las fallas del eje gonadal se altera el metabolismo fosfocálcico.⁶⁻⁹

Las mujeres con AN, igual que las atletas amenorreicas, representan un modelo fisiológico de deficiencia energética y depleción de masa grasa debido a alteraciones nutricionales, que se acompañan de gasto energético excesivo, en el caso de las atletas¹⁰. Para conservar el combustible metabólico celular las anoréxicas han desarrollado respuestas adaptativas a la inanición crónica, tales como disfunción reproductiva, hipercolesterolemia e hipotiroidismo.

Es sabido que la regulación de la masa grasa, el balance energético, la ingesta de alimentos y la reproducción, implica el desarrollo de mecanismos que son finamente integrados por el SNC y que están modulados por señales endocrinas y neurales que se producen en: el tejido adiposo¹¹, fundamentalmente a través de leptina; los núcleos hipotalámicos productores de neuropéptidos implicados en el control de la ingesta; los sistemas neurales productores de neurotransmisores involucrados en el control neuroendocrino de la conducta alimentaria y de la secreción de Gn-RH, principalmente: dopamina, serotonina y opiodes endógenos; las vías adrenérgicas

centrales¹²; el sistema gastrointestinal, fundamentalmente Ghrelina, péptido con acción opuesta a leptina y que es capaz de interactuar a nivel del hipotálamo medio basal inhibiendo la liberación de Gn-RH¹³.

Mocanau y cols¹⁴ informaron que los signos de conexión entre el estado metabólico y la función reproductiva pueden ser representados por sustancias tales como: insulina, aminoácidos, factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1) y leptina. Esta última es considerada uno de los mediadores de los cambios en el eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG), sugiriéndose que actuaría como un "sensor" que informa al SNC que el organismo ha alcanzado un estado metabólico que le permite adquirir y mantener su capacidad reproductiva¹⁵. Es una hormona peptídica de 167 aminoácidos¹⁶, que contiene un puente disulfuro necesario para su actividad biológica. Es secretada fundamentalmente por los adipocitos y actúa sobre el sistema nervioso central (SNC) para regular la homeostasis energética, siendo el hipotálamo su principal órgano diana¹⁷. Los efectores de la misma a este nivel son las neuronas que expresan neuropéptido Y (NPY) y propimelanocortina (POMC)¹⁸⁻¹⁹. Es similar a las citoquinas clase I, constando de estructura terciaria de cuatro hélices, con un enlace disulfuro²⁰⁻²². Es codificada por el gen *ob*, que se encuentra en el cromosoma 7q31.3. La región promotora está regulada, entre otros, por AMPcíclico y glucocorticoides²³. Su receptor es una proteína de membrana homóloga al receptor de la mencionada familia de citoquinas, existiendo distintas isoformas²⁴: larga (Rb) que representa el receptor funcional y ha sido identificado en varias regiones del cerebro, fundamente en hipotálamo; corta (Ra) que se relaciona con el transporte de leptina y con la regulación del sistema inmune²⁵; soluble (Re) es la LBA (proteína ligadora de leptina) que es una de las proteínas encargadas del transporte plasmático de leptina. Las concentraciones de leptina circulante se correlacionan en orden de jerarquía

con masa grasa corporal total, porcentaje de grasa corporal y BMI, que son los principales predictores de los niveles de leptina²⁰. Su secreción es regulada por el estado nutricional y las alteraciones asociadas de los niveles de insulina, glucocorticoides y catecolaminas^{10,15}.

La insulina es el más potente regulador de leptina y según Dagogo-Jack su primordial secretagogo²⁶. A su vez, en un estudio realizado en ratas por Seufert^{27,28}, se demostró que leptina suprime la secreción de insulina, la expresión del RNA m de insulina y la transcripción del gen de proinsulina. En los adipocitos de rata, leptina disminuye la unión de la insulina con sus receptores²⁹ y también inhibe los efectos antilipolíticos y lipogénicos de la insulina. Es decir que leptina e insulina se regulan mutuamente: insulina estimula la producción de leptina por el adipocito y leptina inhibe la producción de insulina en las células del páncreas.

De manera que un estado de equilibrio de energía crónico negativo como el observado en AN y en las atletas con sobreentrenamiento físico, se asocia con disminución de la secreción de leptina y ausencia selectiva del ritmo diurno de la secreción de esta hormona^{30,31}. Las alteraciones en la pulsatilidad y ritmo de secreción, con abolición del patrón de secreción nocturna de leptina, conjuntamente con la hipoinsulinemia e hipercortisolemia, se relacionarían con las modificaciones en la masa grasa, el status nutricional y la integridad de la función reproductiva.

Es conocido que la pulsatilidad del Gn-RH y la secuencia de eventos posteriores que desencadenan el desarrollo puberal y el normal mantenimiento de los ciclos, dependen de la energía disponible. En tal sentido, leptina sería una señal de reserva energética involucrada en los mecanismos neuroendocrinos que regulan el funcionamiento del eje HHG³². Por lo tanto, el papel de leptina es clave en la homeostasis energética constituyendo una señal de importancia ante estados de deficiencia de energía, conducente a cambios inducidos en los ejes neuroendocrinos incluidos las falencias del reproductivo, tiroideo y del IGF (insulin-like growth factor). Leptina puede ser postulada como uno de los responsables de comenzar las adaptaciones resultantes del estado de déficit energético, incluso la supresión del costoso eje reproductor, así como la activación del eje adrenal beneficioso para conservar combustible metabólico. Estas observaciones son consistentes con un "modelo de umbral" para los efectos de leptina en la homeostasis de la energía.

OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo fue estudiar la vinculación de leptina con los cambios endócrino-metabólicos y reproductivos, en la cascada de eventos que

conducen a la instalación y al mantenimiento de la AHF en AN. Asimismo, evaluar la correlación entre leptina e insulina en el estado de déficit energético-nutricional crónico que caracteriza la AN.

En un grupo de mujeres en edad fértil (15-20 años) amenorreicas y con diagnóstico de Anorexia Nerviosa (según criterios del DSM-IV) y en un grupo control perteneciente al mismo grupo etario, se determinaron los siguientes parámetros: peso, altura, BMI, volumen ovárico, niveles séricos de leptina, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E₂), prolactina (PRL), cortisol (C), tirotrófina (TSH), triiodotironina libre (T₃L), tiroxina libre (T₄L), insulin-like-growth factor (IGF-1), glucosa e insulina.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población: fueron enroladas en este estudio veinticuatro mujeres, adolescentes, raza blanca, no fumadoras, no atletas, pertenecientes al grupo etario de 15 a 20 años, atendidas en un centro asistencial privado de la ciudad de Buenos Aires, Argentina. Ninguna de ellas estaba bajo tratamiento farmacológico, incluido estrógenos en los últimos seis meses.

Grupo AN: nueve mujeres entre 15 y 20 años de edad, que cumplieron con los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico para los Trastornos Mentales, IV edición (DSM-IV) para Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) con diagnóstico de anorexia nerviosa (AN) durante el período comprendido entre 2005 y 2006. El diagnóstico, acorde con los criterios del DSM-IV, se basó en cuestionarios para completar y entrevistas semi-estructuradas realizadas tanto a los padres como a las pacientes, y en una evaluación médica que incluyó una entrevista estructurada y un examen físico completo, con medición de peso y talla y la determinación del índice de masa corporal (BMI). Estas mujeres presentaban peso estable en los últimos doce meses, caracterizado por la pérdida mínima del 15% del peso corporal ideal, con BMI menor a 17 kg/m² y un período de amenorrea de por lo menos 6 meses. Fueron excluidas pacientes con diagnóstico de amenorrea primaria y también aquellas de causas orgánicas, incluidas: Hiperprolactinemia, Falla Ovárica Prematura, Hiperandrogenismo, alteraciones tiroideas, Síndrome de Mala Absorción, Fbrosis Quística, etc..

Grupo C (control): quince mujeres de entre 15 a 20 años con IMC entre 20 a 25 kg/m², con ciclos ovulatorios normales (26-33 días, documentados en los últimos seis meses) y excluidas de todo trastorno de conducta alimentaria u otro tipo de patología. La ovulación se confirmó por incremento mayor a 4 ng/ml en

los niveles de progesterona determinada en la fase lútea. Ninguna de las mujeres tenía antecedentes de TCA.

2. Métodos: en todas las mujeres enroladas en el estudio se determinó: peso, altura, BMI (Índice de masa corporal), volumen ovárico, niveles séricos de leptina, hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E_2), prolactina (PRL), cortisol, tirotrófina (TSH), triiodotironina libre ($T3_L$), tiroxina libre ($T4_L$), insulín-like-growth factor (IGF-1), glucosa e insulina. Los parámetros bioquímicos se determinaron en sangre, realizándose la extracción en entre las 7 y 8 horas de la mañana, después de 12 horas de ayuno, arbitrariamente en el grupo AN y en fase folicular temprana en el grupo control. Fueron evaluadas las historias menstruales y en los casos pertinentes del grupo C se midió progesterona (P) en fase lútea para confirmar la existencia de ovulación.

La ingesta calórica fue analizada del dato suministrado del reporte de 7 días. El BMI fue calculado usando la fórmula peso en kg/ altura en metros. El índice HOMA-IR: calculado según el modelo matemático de Matthews y cols, (insulina ayunas x glucosa ayunas) /405, expresada la insulina en uU/ml y la glucosa en mg/dl; la concentración sérica de leptina se analizó mediante RIA (Linco Research Human Leptin RIA kit, St Charles, MO), con una sensibilidad de 0.5 ng/l, coeficiente de variación 3.4-8.3%; LH por highly sensitive time-resolved immunofluometric assay; T_{3L} , T_{4L} , TSH por electroquimioluminiscencia; Hormonas esteroideas, FSH y PRL por RIA; Cortisol (VN 6.2-19.4 μ g/l) por electroquimioluminiscencia; IGF1 fue determinado por método inmunorradiométrico usando Nichols Institute RIA Kits.

3. Análisis estadístico: se trabajó con un nivel de confianza del 95%. Los intervalos de confianza se calcularon de acuerdo a lo siguiente:

$$\bar{X} \pm t_{1-\alpha/2, n-1} * \frac{S}{\sqrt{n}}$$

Donde X es la media muestral; $t_{1-\alpha/2, n-1}$ corresponde a la t de Student para $p = (1-0,975)$; S es el desvío muestral y n es el tamaño de muestra. Esta metodología estadística corresponde al caso de intervalos de confianza para media poblacional cuando se muestrea una distribución normal con varianza desconocida³³ (Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos”, George Canavos, Mc Graw Hill, página 277). Para que esta metodología sea aplicable se debió demostrar que los datos recolectados correspondían a una distribución

normal; utilizándose para esto la prueba de normalidad de Kolmorov-Smirnov incluido en el programa Minitab. Para la demostración de las diferencias de medias de cada parámetro de laboratorio entre el grupo AN y el grupo C se utilizó la solución t aproximada de Welch, para el problema de Behrens Fisher, pues no se podía suponer desvíos poblacionales iguales. Se utilizó el programa Minitab para realizar los cálculos correspondientes. El nivel de significación aceptado fue $P < 0.05$. Los datos fueron presentados como media \pm SE.

RESULTADOS

1- Composición de la dieta: (Tabla 1)

En el grupo AN se observó incorporación calórica total (821 ± 67.68 vs 2532 ± 151.1 ; $P < 0.01$) en relación con mujeres eumenorreicas. Este grupo ingirió la mitad ($P < 0.001$) de grasas ($15.3 \pm 1.9\%$ vs $31.3 \pm 1.9\%$), un porcentaje menor ($P < 0.05$) de hidratos de carbono (63.1 ± 3.3 vs $50.6 \pm 3.6\%$) y casi el doble de fibras ($P < 0.05$) g/día (23.84 ± 10.40 vs 12.56 ± 9.86), en tanto el consumo de proteínas resultó ser similar (19.9 ± 2.1 vs. $20.4 \pm 1.7\%$) entre ambos grupos. Siendo fundamental la restricción severa de grasas (tal como ya fuera demostrado en el reporte de Laughlin-Domínguez-Yen²) realizado en pacientes con desórdenes subclínicos de ingesta con pesos estables.

2- Resultados clínicos:

2-1 Característica de los sujetos (Tabla 2)

Ambos grupos presentaron edades (15 a 20 años) y alturas similares (1.65 ± 0.05 vs 1.64 ± 0.04). El BMI fue significativamente inferior en el grupo AN: 15.22 ± 1.17 vs 21.82 ± 1.10 ($P < 0.0001$)

La edad de la menarca fue más tardía en el grupo AN: 14.9 ± 0.5 vs 12.2 ± 0.6 ($P < 0.01$); el peso corporal en AN: 41.2 ± 2.4 vs 58.3 ± 4.3 ($P < 0.001$) y el BMI en AN: 15.2 ± 1.2 vs 21.8 ± 1.0 ($P < 0.001$) se encontraron disminuidos respecto al mismo grupo etario de mujeres, usado como control. Esos resultados son coincidentes con la idea de que el desarrollo puberal tiene lugar cuando el organismo alcanza un peso crítico o un nivel crítico de grasa corporal o un nivel crítico de una señal metabólica y que por debajo de dicho umbral se producen fallas en el eje reproductor. La duración de la amenorrea fue 6 a 14 meses en grupo AN.: 9.33 ± 2.43 y el volumen ovárico significativamente inferior en AN: 3.13 ± 0.65 vs 6.87 ± 0.59 ($P < 0.001$).

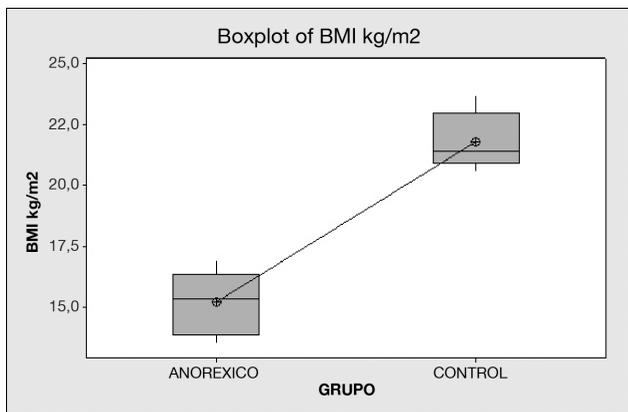


Fig. 1: IMC en grupos AN y control

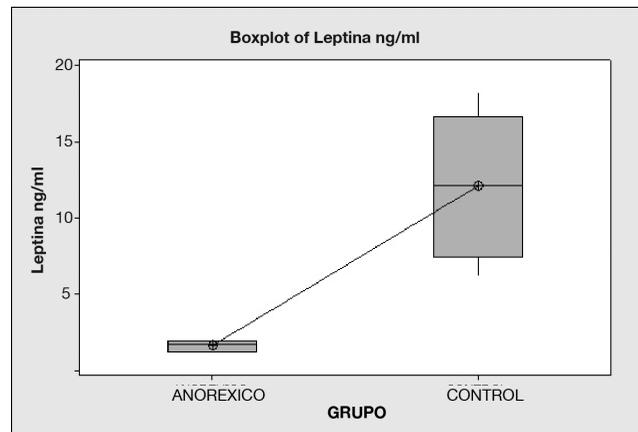


Fig. 2: Niveles plasmáticos de leptina (ng/ml) en grupos AN y control

Tabla 1. Variación de la composición de la dieta (Nivel de confianza: 95%)

| | | | |
|--|-----------|-----------|--------|
| | 63.1-3.3% | 50.6±3.6% | <0.05 |
| | 19.9±2.1% | 20.4±1.7% | NS |
| | 15.3±1.9% | 31.3±1.9% | <0.001 |

Tabla 2. Característica de los sujetos (Nivel de confianza: 95%)

| | | | | |
|-------------|------------|--------------|-------------|---------|
| 17.2 ± 1.67 | 15 - 20 | 17.3 ± 1.9 | 15 -20 | NS |
| 41.2 ± 2.4 | 39 - 45 | 58.3 ± 4.3 | 52 - 66 | < 0.001 |
| 1.65 ± 0.05 | 1.59 -1.72 | 1.64 ± 0.04 | 1.59 - 1.71 | NS |
| 15.2 ± 1.2 | 13.5 -16.9 | 21.8 ± 1.0 | 20.67- 23.7 | < 0.001 |
| 821 ± 67.7 | 730 - 940 | 2532 ± 151.1 | 2334 -2740 | < 0.001 |
| 9.3 ± 2.4 | 6 - 14 | | | |
| 3.1 ± 0.6 | 2.1 - 4.0 | 6.97 ± 0.6 | 6.0 - 7.5 | < 0.001 |
| 14.9 ± 0.5 | | 12.2 ± 0.6 | | < 0.01 |

2-2 Características de laboratorio (Tabla 3 y 4)

Los niveles plasmáticos de leptina fueron significativamente menores en el grupo AN: 1.62 ± 0.41 vs 12.12 ± 4.98 ng/ml. ($P < 0.001$).

Se encontraron niveles de LH significativamente más bajos en el grupo AN: ($P < 0.01$) 1.75 ± 0.51 vs 7.07 ± 2.18 mUI/l. y descenso de FSH en pacientes AN: 4.45 vs 7.42 ± 2.22 ($P < 0.05$) aunque con menor nivel de significación que para LH. No se observó correlación significativa entre niveles de FSH y leptina.

Los niveles de estradiol fueron significativamente más bajos en el grupo AN: 22.83 ± 4.80 vs 57.4 ± 13.6 ($P < 0.001$). Se postula que la disminución observada en los niveles de estradiol podría contribuir al descenso de leptina, ya que el estradiol "in vitro" ha demostrado estimular la secreción de leptina por los adipocitos humanos y de rata³⁴. En el presente trabajo se observó

correlación significativa entre el descenso de estradiol y los niveles de leptina (Fig. 8).

La hormona PRL se encontró descendida en el grupo AN: 7.47 ± 3.61 vs 15.10 ± 3.87 ($P < 0.05$). Es posible que leptina actúe sobre la secreción de PRL, ya sea por acción sobre la producción hipotalámica de dopamina o bien a través de una acción directa, tal lo demostrado en un estudio "in vitro" realizados en ratas, por Yu W, Kimura et al³⁵. Sin embargo en la presente investigación no se encontró correlación significativa entre los niveles de PRL y leptina.

No se observó descenso de TSH en el grupo AN: 1.34 ± 0.43 vs 2.02 ± 0.52 (NS). En relación a las hormonas tiroideas, se encontró niveles significativamente menores de T_{3L} AN: 1.01 ± 0.15 vs 2.78 ± 0.53 ($P < 0.001$), no hallándose diferencia significativa en los valores de T_{4L} en las pacientes AN: $1.02 \pm 0,07$ vs 1.18 ± 0.10 (NS).

Tabla 3. Características de laboratorio (Nivel de confianza: 95%)

| | | | | | |
|--|------------------|-------------|------------------|-------------|---------|
| | 1.62 ± 0.41 | 1.1 – 2.1 | 12.12 ± 4.98 | 5.3 – 18.-3 | <0.001 |
| | 1.75 ± 0.51 | 1.2 – 2.5 | 7.07 ± 2.18 | 4.9 -10.8 | < 0.001 |
| | 4.48 ± 1.05 | 3.2-6.0 | 7.42 ± 2.22 | 5.2 -11.0 | < 0.05 |
| | 22.83 ± 4.80 | 16.3 – 29.3 | 57.4 ± 13.6 | 39.8 – 75.2 | < 0.001 |
| | 7.47 ± 3.30 | 2.4 – 12.5 | 15.1 ± 3.53 | 10.2 -18.4 | < 0.05 |
| | 1.34 ± 0.43 | 0.90 – 2.00 | 2.02 ± 0.52 | 1.2 -2.7 | NS |
| | 1.01 ± 0.87 | 0.80 -1.20 | 2.78 ± 0.49 | 1.90 – 3.40 | < 0.001 |
| | 1.02 ± 0.07 | 0.40 -1.08 | 1.18 ± 0.10 | 1.,02 -1.29 | NS |

Tabla 4. Características de laboratorio (Nivel de confianza: 95%)

| | | | | | |
|--|-------------------|---------------|-------------------|---------------|---------|
| | 83.67 ± 8.21 | 72 - 93 | 97.33 ± 4.55 | 89 -102 | < 0.01 |
| | 3.75 ± 0.83 | 2.9 - 4.9 | 5.63 ± 0.51 | 4.3 – 6.3 | < 0.001 |
| | 0.78 ± 0.25 | 0.5 – 1.13 | 1.36 ± 0.17 | 1.07 – 1.59 | < 0.001 |
| | 20.65 ± 2.72 | 24.3 – 17.5 | 9.22 ± 3.07 | 7.2 – 15.3 | <0.001 |
| | 132.42 ± 54.5 | 69.72 – 200.2 | 212.22 ± 61.0 | 161.2 – 290.7 | < 0.05 |

Con relación a los indicadores metabólicos, se halló que el nivel de glucemia fue menor en el grupo AN: 83.67 ± 8.21 vs 97.33 ± 4.55 ($P < 0.01$), similarmente a lo observado en la insulinemia: 3.75 ± 0.63 vs 5.63 ± 0.51 ($P < 0.001$). Esta disminución de la glucemia e insulina puede ser el resultado de una respuesta al estrés o bien una adaptación metabólica al déficit energético nutricional. En el presente estudio, el descenso de insulina correlacionó directamente con la deficiencia de ingesta de grasas, por lo que podría sugerirse un estado de adaptación metabólica ante una ingesta deficiente. Además el alto porcentaje de hidratos de carbono concomitantemente con mayor consumo de fibras y baja ingesta de grasas, mostraron un aumento de la sensibilidad periférica a la insulina e hipoglucemia. El índice HOMA encontrado fue significativamente ($P < 0.001$) inferior en AN: 0.78 ± 0.25 vs 1.36 ± 0.17 .

La IGF1 (ng/l), considerado un indicador de estatus nutricional, mostró una disminución en el grupo AN: 132.42 ± 54.5 vs 212.22 ± 61.0 . La cortisolemia determinada fue significativamente mayor en el grupo AN: 20.65 ± 2.72 vs 9.22 ± 3.07 ($P < 0.001$).

2-3 Análisis de correlación y regresión

Los resultados obtenidos en el estudio fueron sometidos a un análisis de correlación y regresión, encontrándose las siguientes correlaciones: el descenso de leptina fue paralelo (correlación positiva) a la restricción de calorías ingeridas; al descenso de insulina, al de hormonas tiroidea T_{3L} y al de estradiol, como se demuestra en los siguientes gráficos (figuras 4,5 y 6)

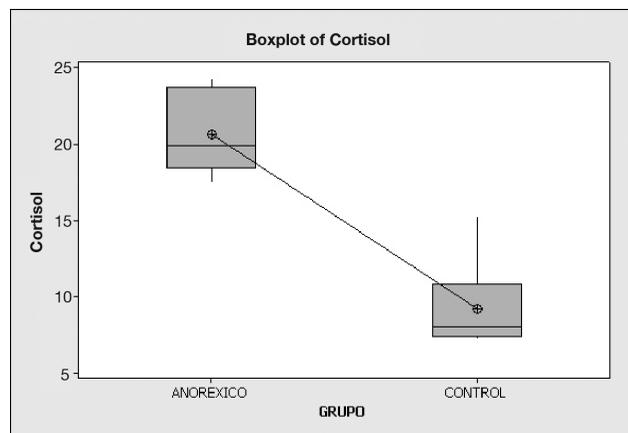


Fig 3: niveles plasmáticos de cortisol ((µg/l) en grupos AN y control

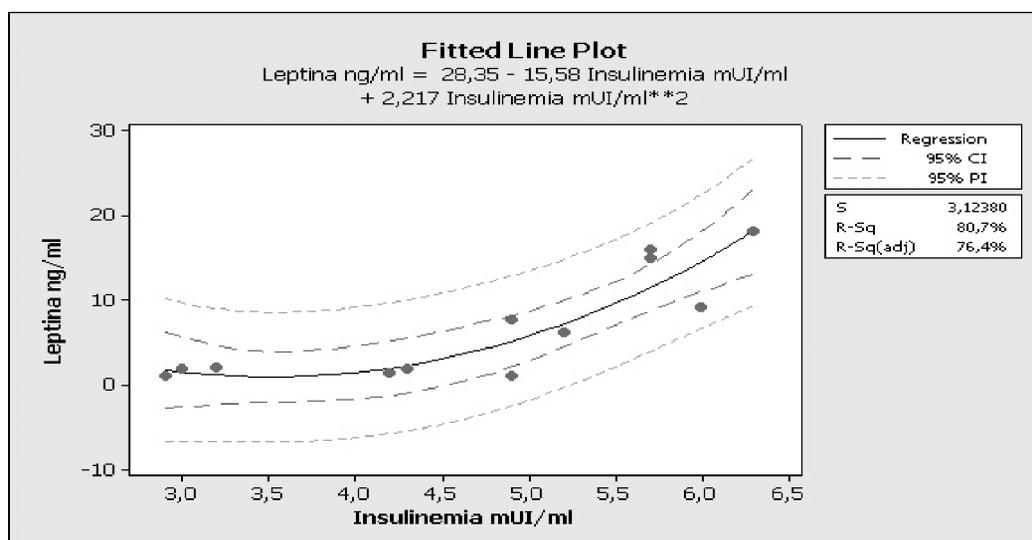


Fig 4: Niveles plasmáticos de leptina (ng/ml) en relación a ingesta calórica

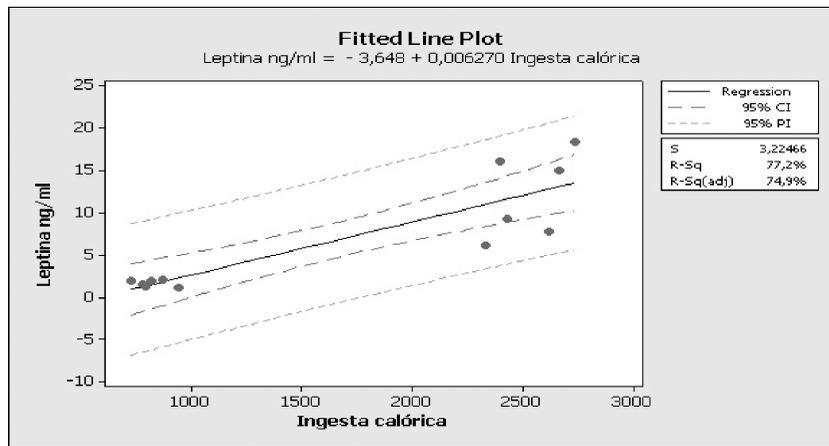


Fig. 5: Niveles plasmáticos de leptina (ng/ml) en relación a la insulinemia (mUI/ml)

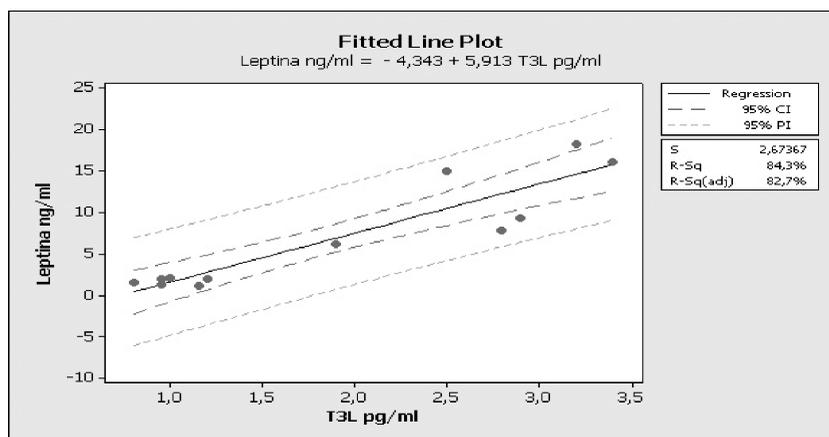


Fig.6: Niveles plasmáticos de Leptina (ng/ml) en relación de los niveles plasmáticos de T_{3L}

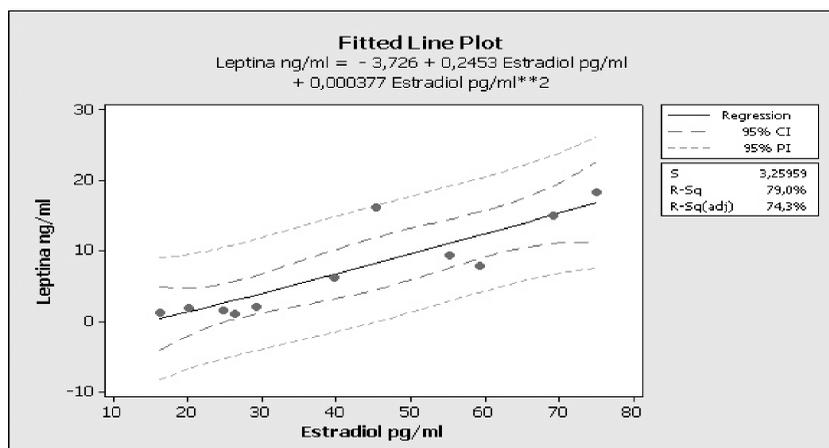


Fig. 7 : Niveles plasmáticos de leptina (ng/ml) en relación a niveles de estradiol plasmático (pg/ml)

En cuanto a los niveles de cortisol se encontró un relación inversa con los niveles de leptina (fig. 8).

Los resultados sugieren que leptina e insulina podrían ser señales metabólicas que actuarían proveyendo un nexo entre el tejido adiposo, la energía disponible y el eje endocrino reproductor en pacientes anoréxicas. A su vez el descenso de insulina correlacionó directamente con la deficiencia de ingesta de grasas y los niveles de IGF-1 correlacionaron significativamente con los niveles de leptina sólo en el grupo AN. No se observó correlación significativa entre los niveles de leptina y LH, FSH, PRL.

DISCUSIÓN

En el grupo AN se observó incorporación calórica total, incorporación de grasas y nivel de insulina significativamente menores en relación con mujeres eumenorreicas. Asimismo, el nivel de leptina estuvo significativamente descendido en el grupo AN. El estatus nutricional es probablemente el factor más importante en la determinación de los niveles de leptina. Los niveles bajos de leptina pueden reflejar un estado restrictivo de ingesta acalórica, de baja grasa corporal, o bien de ambos, siendo aparentemente el primero el más importante.

Los cambios observados en la AHF vinculados a la AN son particularmente interesantes, ya que la depresión de los niveles de leptina podría sugerir que factores metabólicos están presentes en este cuadro. La pulsatilidad de LH, y en consecuencia la función menstrual normal, dependen de la energía disponible³⁶. Es sabido que determinados niveles de leptina son necesarios para el inicio y mantenimiento de ciclos menstruales normales. Se considera que la masa grasa es importante para

la preservación del eje gonadal en mujeres desnutridas y esto puede en parte medirse por la secreción de leptina³⁷.

La AN induce a un severo hipogonadismo hipogonadotrófico caracterizado por la depresión de la secreción de GnRH, siendo la LH la primera gonadotropina cuya secreción es significativamente disminuida, por ser ésta más sensible a la deficiencia de GnRH. Crecientes evidencias sugieren que la dependencia de la pulsatilidad de LH con la energía disponible es mediada por la leptina³⁸, la cual ha sido propuesta como señal periférica que ante una privación de energía proveería un potencial mecanismo iniciador y coordinador de la compleja respuesta neuroendócrina al estado de déficit energético. El desbalance dietético puede influenciar en la energía metabólica disponible, observándose correlación positiva entre el porcentaje de grasa ingerida y la disminución de concentración de insulina plasmática. Es decir, la elevada ingesta de fibras conjuntamente con la disminución de porcentaje de grasas en la dieta acarrearán un aumento periférico de sensibilidad a la insulina y una disminución de la glucemia y la insulinemia. Este hecho, sumado a la disminución de T_{3L} son indicativos de un balance energético negativo existente en estas mujeres con AHF.

El mecanismo potencial por el cual leptina enlaza los cambios metabólicos y de los ejes hormonales y reproductivos permanece en el ámbito especulativo. Esta hormona es afectada desmesuradamente por una privación de energía. Además de esto, regula la tasa metabólica conjuntamente con los cambios del eje tiroideo. La disminución de función tiroidea se asocia con restricción de tasa metabólica, con baja de niveles de leptina activa por afectar la unión de leptina a las proteínas ligadoras o a los receptores de leptina. Ambos cambios, tiroideos y de leptina, pueden jugar un rol importante

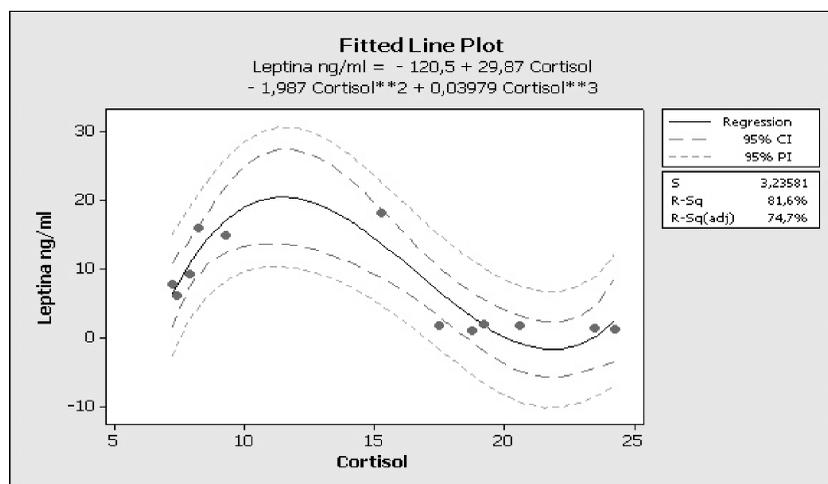


Fig. 8: Niveles plasmáticos de leptina (ng/ml) en relación a los niveles de cortisol plasmático (µg/ml)

preservando la energía en individuos con compromiso de ingesta nutricional^{39,40}.

Leptina podría actuar en forma directa o indirecta (en conjunción con otras señales metabólicas auxiliares) influenciando al eje reproductor, como coordinador de la compleja respuesta neuroendócrina al estado de déficit energético⁴¹.

La insulina puede proveer un mecanismo por el cual el tejido adiposo detecta cambios en el balance energético, según lo cual regularía la expresión del gen ob. En el presente trabajo se ha encontrado significativa correlación entre leptina e insulina. La disminución de la glucemia e insulina puede ser el resultado de una respuesta al estrés o bien una adaptación metabólica al déficit energético nutricional. Como se ha expresado anteriormente el descenso de la insulina correlacionó directamente con la deficiencia de ingesta de grasas lo que sugiere que el aumento a la sensibilidad a la insulina se produce como respuesta adaptativa al déficit nutricional.

Las pacientes con AN tienen como objetivo fundamental bajar de peso, por lo que a nivel hipotalámico se está permanentemente con hambre. Esta situación implica un alto nivel de estrés. El estrés, sea psicológico o por déficit nutricional, lleva a un aumento del tono opioide hipotalámico con la liberación de CRH y la activación de las neuronas que liberan CRH; consecuentemente aumentan los niveles de cortisol, lo que demuestra el papel importante del estrés⁴². El aumento de cortisol inhibiría en forma directa la liberación pulsátil de Gn-RH y por lo tanto inhibe la liberación de gonadotropinas a nivel hipofisario. A su vez el aumento de CRH (vía receptor β específicos de los adipocitos) inhibe la expresión del gen de la leptina y su liberación a partir del tejido adiposo. El estrés a nivel hipotalámico también repercute sobre eje reproductor y tiroideo, llegando a un estado de hipoestrogenismo y de hipotiroidismo funcional.

Se ha encontrado IGF-1 (indicador de estatus nutricional) disminuido. Además, los niveles de IGF-1 correlacionaron significativamente con los niveles de leptina en el grupo AN. Está demostrado que los efectos combinados del aumento de cortisol (por estimulación) y de la hipoinsulinemia (por desinhibición) contribuyen a la elevación de IGFBP-1, lo cual lleva a una disminución de la relación IGF-1/IGFBP-1, que a su vez resulta en una potente acción inhibitoria de la IGF-1, pudiendo ser una estrategia de conservación de energía por minimización de la acción de IGF-1⁴³.

La magnitud de la respuesta gluco-regulatoria (aumento de la secreción de cortisol y la disminución de la acción insulín/IGF-1) se relaciona con el grado de supresión de frecuencia de pulsos GnRH/LH, ya sea en

AHF por AN o la vinculada a ejercicio extremo en atletas de la elite. De este modo las deficiencias nutricionales energéticas pueden representar un factor común en el desarrollo y mantenimiento de las múltiples alteraciones neuro-endócrino-metabólicas observadas en dichos modelos de deficiencia energética.

Desde otro punto de vista, la forma activa de hormona tiroidea es un potente estimulador del turnover óseo. Tanto el estado nutricional como los cambios en el metabolismo tiroideo pueden jugar un rol primordial en la patogénesis de la pérdida de masa ósea, pudiendo constituir un importante punto de enlace metabólico con el generador de pulsos GnRH, posiblemente vía leptina; cabe acotar que se han encontrado receptores de leptina en el hueso, lo que sugiere que la misma puede ser un regulador fisiológico de la masa ósea, de ese modo jugaría papel vínculo entre amenorrea y osteopenia⁴⁴.

CONCLUSIÓN

Los resultados del presente trabajo confirman la existencia de una relación entre leptina y parámetros endocrino-metabólicos y reproductivos en AN, tal como se pone en evidencia con la correlación positiva hallada entre el descenso de esta hormona y el encontrado en los niveles de insulina, T_{3L} y estrógenos.

La baja energía disponible en las pacientes anoréxicas causa un estado hipometabólico caracterizado por una variedad de sustrato y alteración hormonal, incluyendo hipoleptinemia, hipoglucemia, hipoinsulinemia, hipercortisolemia y la supresión de la amplitud del ritmo diurno de leptina. A su vez, la disminución acentuada de leptina conduce a una disfunción hipotalámica por afectación del pulso generador Gn-RH que se refleja en una disminución de LH y algunas veces de FSH, siendo siempre mayor la disminución de LH ya que esta hormona es más sensible a la pérdida de peso. La alteración de la secreción guarda relación con el grado de pérdida de tejido graso³⁶.

Alteraciones en la disponibilidad de glucosa influyen también en el control de la secreción de Gn-RH. La pulsatilidad LH dependería de la glucosa disponible de tal modo que la leptina podría mediar influenciada por la disponibilidad de glucosa⁴⁵.

La disminución de T_3 y de leptina interactuarían para disminuir el metabolismo basal, creando un estado hipometabólico protector contra los procesos catabólicos en curso. En AN se observa mayor disminución de T_3 que de T_4 por alteración de la deiodinación periférica de T_4 a T_3 con un aumento de la formación del compuesto metabólicamente inactivo r T_3 ⁴⁶. La principal causa de la disminución de los niveles de T_3 sería la desnutrición,

ya que los mismos se ven normalizados con el aumento del peso corporal. Dicha disminución conlleva a alteraciones del metabolismo del cortisol ⁴⁰.

En conclusión: se ha propuesto que la conexión entre el estado metabólico y la función reproductiva podría depender de insulina y leptina; teniendo en cuenta que insulina estimula la secreción de leptina, así como la correlación positiva entre los niveles plasmáticos de ambas hormonas hallada en la presente investigación en pacientes anoréxicas, se podría sugerir que en AN la insulina podría proveer un mecanismo por el cual el adipocito detectaría cambios en el balance energético, regulando la expresión del gen *ob* que expresa leptina y a su vez, el descenso de esta hormona podría ser responsable de las adaptaciones endocrinas-metabólicas resultantes del déficit energético, que conducirían a suprimir el eje reproductor y activar el adrenal, llevando al hipostrogenismo e hipotiroidismo funcional que caracterizan la AHF

Conocimientos más certeros de la fisiología de la alimentación como de sus trastornos, así como el de la interacción de vías de señalización, neurotransmisores cerebrales y diferentes ejes neuroendocrinos, resultan vitales para entender el funcionamiento integrado del ser humano haciendo posible mejorar los tratamientos para estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Macias GA. Leptina, conceptos, funciones, relación con ejes hormonales. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 1999;36(2):85-103
2. Laughlin G, Domingurs C, Yen S. Nutritional and endocrine Metabolic aberration in women with functional hypothalamic amenorrhea 1998;83(1):25-3
3. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB, Hyle EP, Adberg CL, Ramos RH. Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;85(9) 873-7
4. Kopp W, Blum WF, y cols. Low leptin levels predict amenorrhea in under weight and eating disorder females. *Mol Psychiatry* 1997;2(4)335-40
5. Warren MP, Voussoughian F y cols. Functional hypothalamic amenorrhea: Hypoleptinemia and disordered eating *J Clin Metab* 1999;84:873-977
6. Grispoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3861-3
7. de la Parra I. Alteraciones neuroendocrinas en los trastornos de la conducta alimentaria. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva* 2000;2(3):8-12
8. Warren MP. (1995) Anorexia Nervosa. In *Endocrinology* pp 2679-91
9. de la Parra I, Garcia A. (2003) Trastornos de la conducta alimentaria. Diagnostico y terapéutica en endocrinología ginecológica y reproductiva. Ed Ascune Hnos 9:259-87
10. Thong F S, Mc lean C, Graham T F. Plasma leptin in female athletes: relationship whit body fat, reproductive nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000;88:2037-44
11. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:639-51
12. Savontaus E, Pesonen U, Rouru J, Huupponen R, Koulu M. Effects of ZD7114, a selective beta-3adrenoceptor agonist on neuroendocrine mechanisms controlling energy balance. *Eur J Pharmacol* 1998;347:265-74
13. Budak E, Fernández-Sanchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006;85(6):1653-81
14. Mocanu V, Luca VC, Stoica AR, Zbranca E. The influence of body weight upon the function of ovarin axis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2001;105(3):469-74
15. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311
16. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999;130:671-80
17. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-42
18. Thornton JE, Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology* 1997; 138:5063-6
19. Hakansson M, Hulting A, Meister B. Expression of leptin receptor mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus-relationship with NPY neurons. *Neuroreport* 1996; 7:3087
20. Friedman JM, Halaas SLK. Leptin and the regulation of body weight in the mammals. *Nature* 1998;395:763-70
21. Atanasova P, et al. Leptin expresión during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ. *Cells Tissues Organs* 1996;166:15-9
22. Simon E, Del Barrio. Leptina y obesidad. *Anales Sis San Navarra* 25. 2002;1:53-64
23. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ,

- Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, ob-r. *Cell* 1995;83:1263-71
24. Bjorbaek C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, van Bueren A, McCall AL, Flier JS. Expression of leptin receptor isoforms in brain microvessels. *Endocrinol* 1998;139:3485-91
25. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation: Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest* 1996;98:1277-82
26. Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diabetes Reviews* 1999;7:23-37
27. J.Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:670-6
28. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53 Supl. 1:152-8
29. Rodríguez VM, Macarulla MT, Echevarría E, Portillo MP. Lipolysis induced by leptin in rat adipose tissue from different anatomical locations. *Eur J Nutr* 2003;42:149-53
30. Laughlin GA, Yen SSC. Hypoleptinemia in women athletes: Absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:318-21
31. Cabrera VM. Concentraciones de leptina y prolactina bioactiva e inmunorreactiva durante el ciclo menstrual normal *Rev Cubana de Endocrinología* 2000;11(3):143-52
32. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacol* 2003;44:845-54
33. Canavos G, Mc Graw H. Probabilidad y Estadística, Aplicaciones y Métodos, pag.277
34. Shimizu H, Shimomura Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1970;154:285-92
35. Yu W, Kimura et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Nat Acad USA* 1997;94:1023-8
36. Hung YJ, Chu NF, Fan SC. Correlation of Plasma Leptin and Adiponectin with Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function in Children: The Taipei Children Heart Study International *J Clinical Practice* 2006;60(12):1582-7
37. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S, Grieco KA, Ciampa J, Breu J, Herzog DB, Klibanski A. Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe under nutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4434-8
38. Flier JS, et al. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13
39. Rosenbaum M., Murphy E, Heymsfield S, Matthews D, Leibel R. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2391-4
40. Spencer CA, Lum SMC, Wilber JF, et al. Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes 9n fastinf. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:883
41. Schwartz M, Seeley R. Neuroendocrine responses to starvation and weight loss. *N Eng J Med* 1997;336(25):1802-11
42. Berga SL, Daniels TL, Giles DE. Women with functional hypothalamic amenorrhea but not other forms of anovulation display amplified cortisol concentrations. *Fertil Steril* 1997;67:1024-30
43. Counts DR, Gwirstman H, Carlsson LMS, Lessem M, Cutler Jr GB. The effect of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFS) and the IGF-Binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:762-7
44. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2002;11:305-17
45. Hilton LK, Loucks AB. Low energy availability, not exercise stress, suppresses the diurnal rhythm of leptin in healthy young women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278: E43-E49
46. Loucks AB, Heath EM. Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *Am J Physiol Regulatory Integrative comp. Physio* 1994;1266:R817-R823