

Revisión

Acciones de la leptina de interés pediátrico

A. BLANCO QUIRÓS, J.A. GARROTE, E. ARRANZ

Área de Pediatría. Universidad de Valladolid

RESUMEN

La leptina es un factor descubierto en 1994 que produce anorexia y pérdida de peso. Se sintetiza principalmente en los adipocitos y los niveles séricos se relacionan con el índice de masa corporal (IMC). En determinadas circunstancias el control de la leptina se altera, como en pacientes urémicos. En la enfermedad celíaca los niveles de leptina pierden su relación con el IMC y son desproporcionadamente bajos, por el contrario se incrementa en los pacientes con sepsis, especialmente en los casos fallecidos. La leptina también se produce en la placenta y pudiera tener algún papel nutritivo en el feto y la madre. En ambos están elevados los niveles séricos, aunque disminuyen en los días postparto. En ratas se ha descubierto recientemente una leptina gástrica que tiene una acción muy rápida dependiente de la ingesta alimentaria. Presenta acciones sinérgicas a la colecistoquinina y es un potente agente gastroprotector. En el hombre la leptina gástrica está siendo estudiada, pero es muy interesante la presencia de leptina en la leche humana.

Palabras clave: Leptina; Recién nacido; Sepsis; Índice de masa corporal; Enfermedad celíaca; Sepsis.

ABSTRACT

Leptin is a factor discovered in 1994 that it cause anorexia and weight loss. It is mainly synthesised in adipocytes and serum levels are related to the body mass index

(BMI). In some circumstances, as in uremic patients the leptin control is disturbed. In the coeliac disease the leptin levels loss their relationship with the BMI and they are disproportionated low, in contrast a significant increase is produced in patients with sepsis, mainly in deceased cases. The leptin is also produced in the placenta and it could have a nutritional role in the fetus and the mother. Both have increased levels although they decreased in the post-delivery days. In rats, a gastric leptin has recently discovered which have a very fast food-dependent action. It shows synergistic actions with cholecystokinin and it is a potent gastroprotective agent. In man the gastric leptin is in study but it is a very interesting fact their presence in human milk.

Key words: Leptin; Newborn; Sepsis; Body mass index; Coeliac disease; Sepsis.

INTRODUCCIÓN

La leptina fue descubierta a finales de 1994 y rápidamente captó gran atención científica y social. Desde entonces han aparecido publicados centenares de artículos dedicados a este factor. Su nombre procede del término griego "leptos" que significa delgado. La molécula es una pequeña proteína que contiene 167 aminoácidos y es regulada por un gen que en el ratón se denomina OB. En el hombre el gen de la leptina está situado en el cromosoma 7q31 y contiene 3 exones con poco más de 15.000 pares de bases⁽¹⁾. Es interesante su inmediata cercanía al gen de la fibrosis quística.

Correspondencia: Prof. Alfredo Blanco Quirós. Facultad de Medicina. Área de Pediatría. C/ Ramón y Cajal, 7. 47005 Valladolid. E-mail: ablanco@ped.uva.es. *Recibido:* Julio 2000 - *Aceptado:* Julio 2000

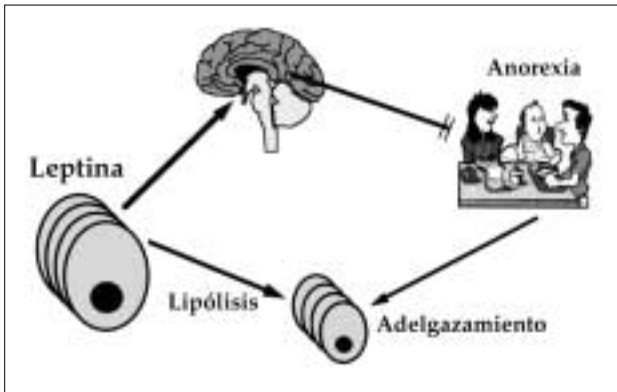


Figura 1. La leptina se sintetiza principalmente, pero no exclusivamente, en el tejido adiposo en cantidad proporcional a la masa grasa. Actuando a nivel hipotalámico provoca anorexia, además a nivel periférico activa sistemas de lipólisis. Por ambos mecanismos ocasiona la disminución de la masa grasa y con ello una caída de la síntesis de leptina en los adipocitos

REGULACIÓN Y SÍNTESIS DE LEPTINA

En los primeros estudios la síntesis de leptina se localizó en los adipocitos. Esto, unido a que su principal efecto también se relacionaba con el tejido adiposo sirvió para que fuera considerada como un “adipostato”, incluida dentro de un efectivo mecanismo de retroinhibición de la masa grasa corporal⁽¹⁾ (Fig. 1).

En condiciones normales hay una estrecha relación lineal positiva entre los niveles séricos de leptina y el índice de masa corporal (IMC)^(2,3). La restricción alimentaria reduce dramáticamente la expresión genética y los niveles plasmáticos de leptina, mucho más rápidamente que la pérdida de peso corporal⁽⁴⁾. Aunque los niveles séricos de leptina se correlacionan con la masa grasa, también dependen en gran manera de influencias ambientales y hormonales⁽¹⁾. Durante la adolescencia, en cada uno de los estadios de Tanner los niveles de leptina son superiores en la mujer que en el varón y esta diferencia se mantiene cuando las cifras son corregidas respecto a la masa grasa⁽⁵⁾

Más tarde se identificaron otros orígenes, incluyendo células del hígado y también de la placenta⁽⁶⁾, lo que apoya alguna función reguladora del metabolismo energético materno-fetal. Así mismo, se demostró que la glándula mamaria presenta mRNA de leptina y que la leptina además de ser transportada desde la circulación materna a la

leche, puede que se sintetice localmente en cantidades significativas^(7,8).

ALTERACIONES DEL CONTROL NORMAL DE LA SÍNTESIS DE LEPTINA

Aunque los niveles de leptina circulante se correlacionan de forma estrecha y positiva con la grasa corporal, parece haber múltiples factores en el cerebro y otros órganos periféricos que también están implicados en el control del peso y del metabolismo. Los ejemplos de pérdida de relación entre el IMC y la leptinemia son variados. Varios autores han comunicado rápidas elevaciones de la leptina sérica en la fase aguda de sepsis⁽⁹⁻¹²⁾. Este aumento ocurre en relación a la endotoxemia y es independiente de la masa grasa.

En un estudio realizado con indios Pima se dedujo que los niveles altos de leptina pueden servir para diferenciar a aquellos individuos que permanecerán delgados de los que van a tener una predisposición posterior a la obesidad⁽¹³⁾. Según esto, los niveles de leptina antes del desarrollo de la obesidad no reflejarán simplemente el estado de la masa adiposa, como se afirmó en los estudios iniciales. Conclusiones similares se obtuvieron en un estudio que mostró que la leptina aumenta en los niños con insuficiencia renal, sin tener correlación con el peso corporal.

También en animales hay ejemplos de regulación de la leptina sérica con independencia de la masa grasa, administrándoles endotoxina, citoquinas o glucocorticoides, factores todos ellos que provocan el aumento de los niveles de leptina, aunque reduzcan el peso corporal⁽¹⁾.

Nosotros comprobamos que durante las fases de actividad de la enfermedad celíaca se altera la normal regulación de la leptina (Fig. 2). Aunque la mayoría de las alteraciones de la regulación consisten en un aumento o estímulo positivo, en la celíaca se tiende a una exagerada inhibición de su síntesis. Esto sugiere un factor protector en un paciente que además de estar desnutrido tiene un apetito disminuido⁽¹⁴⁾. Hasta ahora sabemos que la leptina disminuye el apetito, pero como en muchos modelos biológicos es posible que un apetito anormalmente disminuido, por otras causas, recíprocamente influya sobre la leptina. Debido a la subjetividad de su valoración la relación leptina/apetito es mucho peor conocida que la de leptina/IMC.

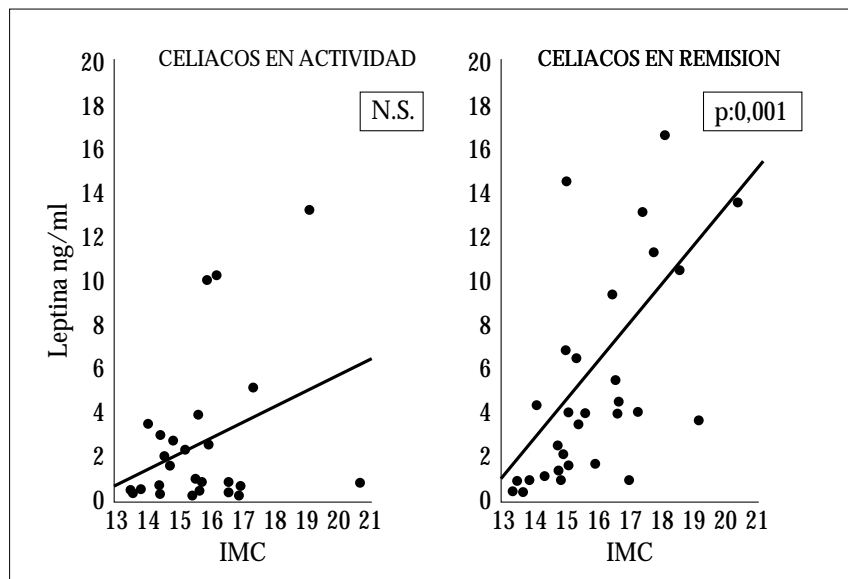


Figura 2. En los enfermos celiacos se rompe la normal correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles séricos de leptina, desproporcionadamente bajos. La correlación se recupera en las fases de remisión con dieta exenta en gluten, al mismo tiempo que se elevan las tasas de leptina (Blanco A y col. en prensa).

Se conoce la repercusión de diferentes fármacos sobre los niveles de leptina. Los agonistas beta-adrenérgicos son potentes inhibidores de la expresión *in vitro* de RNAm de la leptina⁽⁴⁶⁾. Por el contrario, dosis altas de glucocorticoides y de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral inducen la producción de leptina y la pérdida de peso *in vivo* e *in vitro*⁽⁴⁷⁾, también la insulina aumenta la producción *in vivo* de leptina^(13,17).

RECEPTORES MOLECULARES

El descubrimiento de receptores de leptina distribuidos por diferentes órganos y tejidos es una prueba de la importancia y amplitud de las funciones que tiene esta molécula. El receptor de la leptina pertenece, por su estructura, a la denominada familia de receptores de citoquinas de clase I, a la misma que pertenecen los receptores de IL-2, de GH, de IFN. La señal de la leptina se transmite mediante un sistema janus quinasa 2 (de Jano dios de las dos caras) que activa moléculas de transcripción STAT 3, 5 y 6 (“Signal Transducers and Activators of Transcription”).

Los receptores de leptina se expresan en muchos tejidos y al menos hay dos formas: un receptor corto y otro largo que abunda en el hipotálamo donde está implicado en una compleja regulación del apetito y del metabolismo energético, además se ha identificado en las gónadas, y en esca-

sa cantidad en otros tejidos, como pulmón, riñones o páncreas⁽¹⁸⁾. La forma corta de receptor de leptina se encuentra con alta densidad en los plexos coroideos⁽¹⁹⁾ y también en hipotálamo, riñones, pulmón, hígado y páncreas⁽¹⁾.

Receptores centrales

Los receptores de leptina se descubrieron en principio en el hipotálamo donde se supuso que ejercía su papel fundamental. Se pensó que en esa localización ejerce su acción fundamentalmente a través del neuropéptido hipotalámico Y (NHY), pero estudios con ratones transgénicos demostraron que la acción hipotalámica de la leptina no desaparece totalmente en ausencia del NHY. Posiblemente también actúe sobre otras moléculas hipotalámicas relacionadas con la melatonina, el glucagón, la urocortina o la corticotropina⁽¹⁾.

La leptina causa una sensación de saciedad regulando el apetito a nivel hipotalámico, pero la acción en el hombre es más compleja que en el ratón; por ello, sus alteraciones no resultaron tan definitivas en la obesidad humana como se esperaba en los primeros estudios.

Receptores periféricos

Se están descubriendo receptores de leptina en numerosos tejidos y parece ser fundamental su presencia en célu-

las tales como adipocitos, hepatocitos, islotes de páncreas, células hemopoyéticas, etc.

La primera acción de la leptina observada a nivel periférico fue una potente inhibición del metabolismo graso a través de varias vías, frenando la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos y aumentando la oxidación lipídica⁽¹⁾. Alternativamente se comprobó una función sobre la homeostasis de la glucosa, aunque los exactos mecanismos moleculares y celulares por los que la leptina mejora el aprovechamiento de los hidratos de carbono no están totalmente aclarados.

LEPTINA GÁSTRICA

Se fue descubriendo que además del tejido graso otras diversas células también tenían capacidad de producir leptina, lo que lleva al pensamiento de que la molécula posee funciones que van más allá de la regulación grasa.

En las glándulas del fundus gástrico de las ratas se produce una molécula de leptina similar a la de los adipocitos, pero además se aisló una molécula de tamaño algo mayor, quizás una preleptina, que no aparece en los adipocitos⁽²⁰⁾. La síntesis de leptina en la mucosa gástrica, al contrario que en los adipocitos, ocurre inmediatamente, en menos de 15 minutos, y se regula por la ingesta alimentaria y específicamente por colecistoquinina-8, una molécula ya relacionada hace años con la sensación de saciedad gástrica⁽²¹⁾. La leptina plasmática varía en dependencia del peso de las ratas, sin embargo la leptina gástrica no se influye por el peso del animal. Todos estos aspectos sugieren que la leptina gástrica tiene una regulación y unas funciones todavía no aclaradas, pero independientes de las atribuidas a la leptina de los adipocitos⁽²²⁾ y que quizás expliquen por qué la restricción alimentaria reduce los niveles plasmáticos de leptina mucho antes de que se produzca la pérdida de peso corporal⁽⁴⁾.

Al contrario que en la rata, en el hombre no se pudo demostrar mediante RNAm la síntesis local de leptina en el estómago, pero existe un almacenaje y secreción de la molécula lo que sugiere la existencia de sus funciones⁽²³⁾, facilitando similares funciones.

La leptina inhibe el apetito de forma sinérgica con la colecistoquinina⁽²⁴⁾, pero al contrario que ésta, cuando se administra periféricamente no retarda el vaciado gástrico⁽²⁵⁾,

acción que varios investigadores observaron cuando la leptina se les inyectaba a las ratas directamente en los ventrículos cerebrales^(26,27).

Está bien admitido que la leptina, sea de origen local o sistémico, protege la mucosa gástrica⁽²⁸⁾. Esta gastroprotección es, al menos, tan importante como la previamente reconocida a la prostaglandina E2 y a la colecistoquinina y podría producirse por similar mecanismo, porque se realiza simultáneamente a un aumento del flujo sanguíneo local, como en ellas. Cuando se causa una gastritis experimental a ratas mediante etanol y ácido acetilsalicílico se comprueba el aumento de síntesis local de leptina en las células epiteliales gástricas^(29,30).

En un estudio experimental se comprobó que la administración exógena de leptina gástrica estimula la actividad neuronal de las ratas recién nacidas, alcanzando el pico máximo de acción hacia los 6-8 días de vida⁽³¹⁾. Esta acción, trasladada al niño, sería muy interesante teniendo en cuenta la presencia de leptina en el calostro y leche materna.

LEPTINA Y OBESIDAD

Obesidad nutricional

En el ratón las mutaciones provocadas en el gen regulador de la leptina (ob/ob) se acompañan de una extrema obesidad ocasionada por la ausencia de saciedad. Cuando se une quirúrgicamente a dos animales y se sobrealimenta forzosamente a uno de ellos, el otro pierde el apetito y deja de comer.

En el hombre el control de la obesidad no es tan sencillo como en los roedores. Aunque se pusieron muchas esperanzas en el descubrimiento de la leptina hay otros numerosos genes también implicados y que han sido motivo de interesantes revisiones⁽³²⁻³⁵⁾. En la mayoría de los casos de extrema obesidad los niveles de leptina séricos no están ausentes, como en los ratones, sino que al contrario se encuentran muy elevados. Hasta ahora tan sólo se detectó un par de familias con obesidad secundaria a mutaciones del gen OB.

A la vista de los resultados se ha enunciado la hipótesis de una posible "resistencia a la leptina" que estaría presente en algunas obesidades humanas⁽²⁰⁾, con ello las investigaciones se han enfocado a los receptores de leptina.

Obesidad terapéutica

Los niveles séricos de leptina han sido estudiados en pacientes que estaban recibiendo diferentes terapéuticas que facilitan la obesidad o modifican la composición corporal. En niños asmáticos no se encontró diferencia entre los niveles de leptina de enfermos que recibieron corticoides inhalados y un grupo control tratado con placebo⁽³⁶⁾, aunque esta cuestión exige una metodología de trabajo más exacta.

El ácido valproico administrado de forma continuada como terapia antiepiléptica tiene como efecto adverso una tendencia a la obesidad. Tras 1 año de tratamiento esta obesidad se halló en 15/40 mujeres epilépticas que presentaban una elevación de la leptina sérica con respecto a los niveles previos a la terapéutica⁽³⁷⁾. Como en otros casos de obesidad también en esta situación la leptina se relaciona con el IMC.

LEPTINA Y CRECIMIENTO

Se sabe que hay relación entre la secreción de la leptina y hormonas, como la GH, además los receptores de ambas moléculas son similares, y se incluyen dentro de la familia de los llamados receptores de clase I⁽¹⁾. La leptina participa en la regulación del crecimiento, facilitando la secreción de GH y los defectos de leptina habitualmente se asocian en los roedores con una disminución del crecimiento lineal, que también se ha comunicado en humanos^(38,39).

LEPTINA Y PUBERTAD

A igualdad de edad y de IMC los niveles de leptina son claramente superiores en la mujer que en el varón a lo largo de toda la infancia^(5,40,41). Incluso, estas diferencias sexuales ya han sido reseñadas por algunos autores en sangre de cordón^(5,40,42). Se supone que en la diferencia sexual intervienen factores hormonales, pero la rápida aparición con la que aparece lleva a sugerir que las causas no son simples.

En ratas hembras se aceleró la maduración sexual y el inicio de la pubertad administrándoles leptina, lo que apoya la existencia de un acúmulo corporal de grasa que es crítico para la maduración del sistema reproductivo. Por otra parte, los ratones ob/ob además de obesidad presentan una este-

rilidad que se corrige con la administración exógena de leptina⁽¹⁾.

En la mujer se sabe que la aparición de la menarquía exige un mínimo del 17% de grasa corporal y el mantenimiento regular de menstruaciones un 22%⁽⁴⁰⁾, pero se desconoce cuál es exactamente el factor que pone en marcha la pubertad. El descubrimiento de la leptina enfocó la atención hacia este factor, ya que precisamente se relaciona con la masa grasa, factor crítico en la menstruación.

Mediante estudios longitudinales se observó en los varones un pico en los niveles de leptina sérica previo a la pubertad, para luego mantenerse o incluso disminuir. Por el contrario en la mujer lo que ocurre es un aumento progresivo y correlacionado con los estadios de Tanner^(41,43).

A pesar de las sugerencias obtenidas en ratones, no parece que la leptina sea en el hombre el reloj puberal buscado, aunque posiblemente envíe información crítica al hipotálamo sobre el estado nutricional⁽⁴⁰⁾.

LEPTINA Y EMBARAZO

En las ratas existe una marcada hiperfagia durante el embarazo y la lactancia, que contribuye a sostener la mayor demanda nutritiva y provoca el aumento de masa adiposa. En las ratas embarazadas la leptina sérica se eleva mientras que la expresión del RNAm en los adipocitos permanece estable sugiriendo que la elevación es debida al aumento de la masa grasa y no a un incremento de la producción⁽⁴⁴⁾. Esta situación se mantiene durante la lactancia y se exagera cuando se suprime la alimentación a los animales.

En la mujer se confirmó por análisis de PCR que la glándula mamaria produce leptina y que el calostro contiene niveles elevados⁽⁶⁾. Previamente ya se había comprobado su síntesis en la placenta y se sabe que la leche materna proporciona al niño factores de crecimiento que son continuación de los ofrecidos por la placenta en el embarazo. Las concentraciones de leptina son mucho más altas en la leche entera que en sus diferentes fracciones. No depende de su contenido en grasa, sino del IMC de la madre⁽⁴⁵⁾. La leptina de la leche es similar a la sérica en cuanto a carga eléctrica, tamaño, reconocimiento inmunitario o movilidad en gel SDS-PAGE⁽⁴⁶⁾. En experimentos animales se demostró que la leptina pasa del suero de la madre a la leche, de allí al

estómago del hijo y finalmente llega a la circulación, por lo que la leptina de la leche pudiera tener un papel regulador del apetito y del metabolismo en el lactante⁽⁴⁶⁾.

En 38 mujeres con preeclampsia (hipertensión + proteinuria) se hallaron cifras de leptina que no se correlacionaban con su masa grasa, aunque los niveles variaban según el peso pregestacional⁽⁴⁷⁾. Es probable que la leptina, como otros factores placentarios, pueda intervenir en la patogenia de la preeclampsia y se recomienda investigar esta posibilidad⁽⁴⁷⁾.

Según Lage y col.⁽⁴⁸⁾ la leptina sérica aumenta lenta y progresivamente a lo largo del embarazo, acelerándose en el segundo y tercer trimestre, para disminuir en las primeras 24 horas postparto. Posteriormente las cifras vuelven a elevarse, y la normalidad no se alcanza hasta pasados más de 6 meses después del parto. En mujeres que posteriormente presentaron abortos espontáneos se ha comunicado una ausencia de esta elevación gestacional de la leptina⁽⁴⁸⁾.

LEPTINA EN RECIÉN NACIDOS

En todos los recién nacidos hay niveles detectables de leptina en la sangre de cordón⁽⁴⁹⁾, aunque todavía sea discutible el significado de sus variaciones. En alguna publicación se comunicó una correlación entre la leptina materna y la presentada por sus hijos en sangre de cordón⁽⁵⁰⁾. Hacia los 3 días de vida se produce una caída significativa de los niveles de leptina en relación a las cifras del parto en todos los niños^(51,52) (Fig. 3).

Por otra parte, se piensa que cifras altas de leptina pueden ser indicativas de riesgo de presentar peso elevado para la edad de gestación en el recién nacido⁽⁵⁰⁾. En 25 recién nacidos con bajo peso para la edad de gestación se hallaron valores de leptina ($3,7 \pm 1,8 \mu\text{g/L}$) inferiores a los de un grupo de 45 con alto peso al nacimiento ($11,9 \pm 7,0 \mu\text{g/L}$)⁽⁴⁹⁾.

Estos hallazgos apoyan que en el recién nacido, como en otras edades, los niveles séricos de leptina se regulan en función del peso corporal y más específicamente de la masa grasa. Sería deseable conocer mejor el posible papel de la leptina con respecto al crecimiento intrauterino y al control del apetito del neonato, pues parece intervenir en la adquisición de la homeostasis energética del niño⁽⁵⁷⁾.

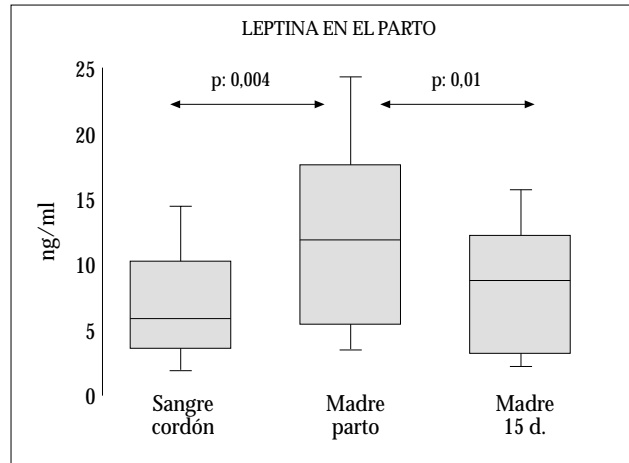


Figura 3. En el momento de parto la leptina está elevada en las madres, descendiendo significativamente a los 15 días postparto. Así mismo, está ligeramente elevada en sangre de cordón, aunque nosotros no hallamos correlación entre los datos madre-niño (Blanco A y col. Datos no publicados)

En 70 recién nacidos con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) prospectivamente seguidos se comprobó que a los 12 meses de edad tenían valores medios de leptina sérica significativamente superiores a los presentados a esa misma edad por niños nacidos con peso adecuado. Además, en dicho grupo los valores no se correlacionaron ni con el sexo ni con el IMC⁽⁵³⁾. La interpretación de estos hallazgos no es fácil, quizás exista una resistencia periférica a la leptina, pero también es posible que el largo periodo de malnutrición fetal altere la respuesta funcional de los adipocitos del niño por más o menos tiempo. Será interesante controlar la leptina de los recién nacidos con RCIU durante más tiempo, hasta que se culmine la normalización somatométrica. El conjunto de la información recogida sugiere que en determinadas circunstancias, como el RCIU, se pierde la homeostasis entre leptina y masa grasa.

Se hallaron niveles altos de leptina neonatal coincidiendo con la presencia de antecedentes de obesidad en la rama paterna, algo que no ocurría cuando afectaban a la rama materna⁽⁵⁴⁾. En un estudio de 92 casos se confirmó la relación de la leptina con el peso al nacimiento, siendo los valores más bajos en los prematuros y en los nacidos con bajo peso que en los controles normales⁽⁵⁴⁾.

Además del conocido efecto circadiano, se hallaron cifras más elevadas en los nacidos en primavera y verano

que en los nacidos en otoño⁽⁵⁴⁾. Los valores de leptina en sangre de cordón, además de relacionarse con el peso al nacimiento, han sido positivamente asociados a la edad de gestación, talla, perímetro cefálico y el peso placentario⁽⁴²⁾. Sin embargo, debe resaltarse que de forma independiente a cualquiera de estas variantes, el sexo femenino condiciona siempre niveles más elevados en el recién nacido⁽⁴²⁾, aunque según algunos la diferencia es patente a los 3 días de vida, pero todavía no lo es en la sangre de cordón⁽⁵²⁾.

LEPTINA Y ANOREXIA NERVIOSA

Las alteraciones de la conducta alimentaria están siendo motivo de gran preocupación social y científica, y es lógico que la leptina haya sido investigada en la anorexia nerviosa. Los niveles séricos de leptina están significativamente descendidos en los enfermos que sufren anorexia nerviosa comparado a controles de la misma edad y sexo⁽⁵⁵⁾. Estos valores todavía permanecían descendidos un año más tarde aún cuando los pacientes habían recuperado hasta un 10% del peso original. Cuando se compararon diferentes parámetros, se comprobó que en la anorexia nerviosa la leptina se correlaciona mejor con el porcentaje de masa grasa medida por absorción de rayos X que con el IMC⁽⁵⁶⁾. En los pacientes con bulimia también está baja la leptina, pero este descenso no es tan importante como el observado en los pacientes que presentan anorexia⁽⁵⁵⁾.

LEPTINA EN SEPSIS E INFECCIONES

Se ha comprobado que la administración de endotoxina a roedores causa un aumento de los niveles séricos de leptina. En el hombre se comunicó una elevación de 2,3 veces los niveles basales en sepsis y de 4,2 en casos complicados con shock séptico⁽⁹⁾. Sus niveles se asociaban independientemente a los que presentaban dos citoquinas con acción antiinflamatoria, como son la IL-10 y IL-1ra⁽⁹⁾. Además, tenían un valor predictivo de fallecimiento, así que algunos autores piensan que la liberación de leptina durante una sepsis representa un mecanismo de protección. Nuestros datos, todavía muy provisionales, señalan una clara

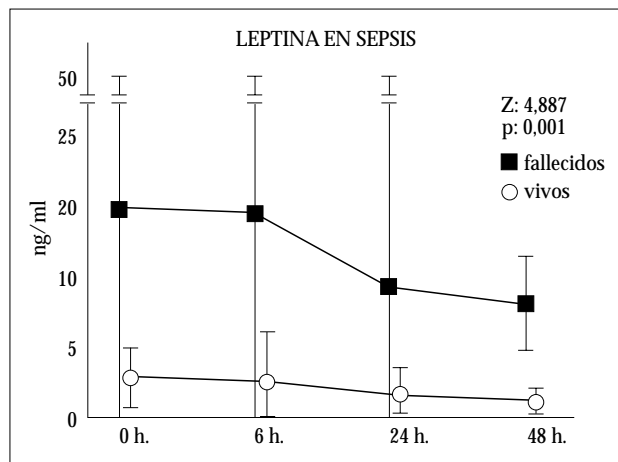


Figura 4. En 13 niños ingresados por sepsis que posteriormente fallecieron los niveles de leptina fueron más altos que en 38 supervivientes. La elevación podría estar relacionada con la gravedad del proceso o con la dosis de drogas administrada a los pacientes (Blanco A, Casado J y col. Datos no publicados).

elevación de la leptina sérica en los enfermos fallecidos, sin que todavía podamos confirmar si ello es debido a la gravedad del proceso o a la mayor utilización de medicación terapéutica (Fig. 4).

También se encontraron elevados los niveles plasmáticos en 8 adultos ingresados en una Unidad de Cuidados intensivos en el curso agudo de una sepsis. En este grupo a las 24 horas de evolución apareció una fuerte relación inversa entre las tasas de leptina y de IL-6, lo que parece descartar que la IL-6 sea un importante estímulo de secreción de leptina⁽¹⁰⁾. Este ensayo se confirmó el mal pronóstico que tiene la falta de elevación de la leptina en la fase aguda de la sepsis⁽¹⁰⁾. Según lo autores, la acción quizás se ejerza a través del sistema inmunitario o del simpático, aunque también pudiera ser una consecuencia de otros fenómenos. Por el contrario, en otro estudio realizado en 20 casos de sepsis intraabdominal, los niveles de leptina sérica, en ayunas, no se diferenciaron entre pacientes y controles, y en ambos grupos se relacionó con el IMC⁽¹¹⁾.

El incremento de leptina en pacientes con sepsis y el pronóstico favorable de esta elevación también fue publicado por Bornstein y cols.⁽¹²⁾ quienes observaron además la desaparición del ritmo nictameral durante la enfermedad, en contraste a los controles normales en los que es patente una elevación hacia las 23,00 horas del día.

LEPTINA Y DIABETES

Un relevante aumento de leptina fue comunicado en niños y adolescentes diabéticos, coincidiendo con el inicio de la insulino-terapia. Por término medio este aumento alcanzaba su máximo valor a las 48 horas de tratamiento sin que influyera la existencia, o no, de cetoacidosis⁽⁵⁷⁾. Por otra parte, en los recién nacidos de madre diabética los niveles de leptina en el cordón umbilical son superiores a los de los recién nacidos controles, aunque muy probablemente la causa depende directamente del alto IMC, y no de otros factores⁽⁵⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998; **351**: 737-742.
2. Hoppin AG, Kaplan LM. The leptin era: new insight into the mechanisms of body weight homeostasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; **29**: 250-264.
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; **334**: 292-295.
4. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; **382**: 250-252.
5. Ellis KJ, Nicolson M. Leptin levels and body fatness in children: effects of gender, ethnicity and sexual development. *Pediatr Res* 1997; **42**: 484-488.
6. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N et al. nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; **3**: 1029-1033.
7. Aoki N, Kawamura M, Matsuda T. Lactation-dependent down regulation of leptin production in mouse mammary gland. *Biochim Biophys Acta* 1999; **1427**: 298-306.
8. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, Lancey DE, Has-sink SG, Funanage VL. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 1810-1813.
9. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999; **180**: 908-911.
10. Torpy DJ, Bornstein SR, Chrousos GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Res* 1998; **30**: 726-729.
11. Carlson GL; Saeed M; Little RA; Irving MH. Serum leptin concentrations and their relation to metabolic abnormalities in human sepsis. *Am J Physiol* 1999; **276**: E658-E662.
12. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negrao AB, Gold P, Chrousos GP. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; **83**: 280-283.
13. Ravussin E, Pratley RE, Maffei M et al. Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 1997; **3**: 238-240.
14. Blanco Quirós A, Arranz E, Garrote JA, Calvo C, Alonso Franch M. Leptin and tumor necrosis factor in coeliac disease. (En prensa).
15. Rosenbaum M, Leibel RL. The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med* 1999; **341**: 913-914.
16. Papanicolaou S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK. Dexamethasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 1635-1637.
17. Fernández-Real JM, Casamitjana R, Ricart-Engel M. La insulino-secreción en las mujeres y la sensibilidad a la insulina en los varones constituyen determinantes independientes de la concentración sérica de leptina. *Med Clin* 1999; **112**: 485-488.
18. Friedmann JM. Leptin, leptin receptors and the control of body weight. *Eur J Med Res* 1997; **2**: 7-13.
19. Golden PL, Maccagnan TJ, Pardridge WM. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *J Clin Invest* 1997; **99**: 14-18.
20. Bado A, Lévassieur S, Attoub S et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; **394**: 790-793.
21. Ballinger A. Gastric leptin. *Gut* 1999; **44**: 153-154.
22. Ballinger A, McLoughlin L, Medbak S y col. Cholecystokinin is a satiety hormone in humans at physiological postprandial concentrations. *Clin Sci* 1995; **89**: 375-381.
23. Breidert M, Miehke S, Glasow A, Orban Z, Stolte M, Ehninger G, Bayerdoffer E, Nettekheim O, Halm U, Haidan A, Bornstein SR. Leptin and its receptor in normal human gastric mucosa and in Helicobacter pylori-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1999; **34**: 954-961.
24. Barrachina MD, Martínez V, Wang L, Wei JY, Tache Y. Synergistic interaction between leptin and cholecystokinin to reduce short-term food intake in lean mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 10455-10460.
25. Barrachina MD, Martínez V, Wei JY, Tache Y. Leptin-induced decrease in food intake is not associated with changes in gastric emptying in lean mice. *Am J Physiol* 1997; **272**: R1007-1011.
26. Martínez V, Barrachina MD, Wang L, Tache Y. Intracerebroventricular leptin inhibits gastric emptying of a solid nutrient meal in rats. *Neuroreport* 1999; **10**: 3217-3221.
27. Smedh U, Hakansson ML, Meister B, Uvnas-Moberg K. Leptin injected into the fourth ventricle inhibits gastric emptying. *Neuroreport* 1998; **9**: 297-301.
28. Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Pajdo R, Duda A, Pierchalski P, Bielanski W, Hahn EG. Leptin in gastroprotection induced by cholecystokinin or by a meal. Role of vagal and sensory nerves and nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1999; **374**: 263-276.
29. Konturek PC, Brzozowski T, Sulekova Z, Mexner H, Hahn EG,

- Konturek SJ. Enhanced expression of leptin following acute gastric injury in rat. *Physiol Pharmacol* 1999; **50**:587-595.
30. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Hahn EG. Gastroprotection and control of food intake by leptin. Comparison with cholecystokinin and prostaglandins. *J Physiol Pharmacol* 1999; **50**: 39-48.
31. Yuan CS, Attele AS, Wu JA, Zhang L, Shi ZQ. Peripheral gastric leptin modulates brain stem neuronal activity in neonates. *Am J Physiol* 1999;**277**:G626-630.
32. Bueno M. Recientes avances en el conocimiento de la homeostasis energética. *An Esp Pediatr* 1998; **49**: 558-560.
33. Cuatrecasas G, Formiguera X, Foz M. Avances en la base genética de la obesidad. *Med Clin* 1999;**112**:664-668.
34. Hoppin AG, Kaplan LM. The leptin era: new insight into mechanisms of body weight homeostasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; **29**: 250-264.
35. Martí A, Berraondo B, Martínez JA. Leptin:physiological actions. *J Physiol Biochem* 1999; **55**: 43-49.
36. Heuck C, Wolthers OD. Serum leptin in children with asthma treated with inhaled budesonide. *Respir Med* 1999; **93**: 268-271.
37. Verroti A, Basciani F, Morresi S, de Martino M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999;**53**: 230-232.
38. Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Diéguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; **138**: 2203-2206.
39. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; **392**: 398-401.
40. Puigdevall Gallego V, Laudo Pardos C, Ferrandez Longas. Leptina y pubertad. *An Esp Pediatr* 1998; **49**:561-567.
41. Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K, Carlsson LM. Serum leptin levels concentrations in relation to pubertal development. *Arch Dis Child* 1997; **77**: 396-400.
42. Gómez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Rique S, Ruiz-Cuevas P, Almar J. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999;**51**:10-14.
43. García Mayor RV, Andrade MA, Ríos M, Lage M, Diéguez C, Casanueva FF. Serum leptin in normal children:relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82**: 2849-2855.
44. López-Soriano J, Carbó N, López-Soriano FJ, Argiles JM. Leptin levels and gene expression during the perinatal phase in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; **81**: 95-100.
45. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Lepsin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **240**: 742-747.
46. Casabiell X, Pineiro V, MA Tomé, Peino R, Diéguez C, Casanueva FF. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: a potential role in the regulation of neonatal food intake. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:4270-4273.
47. Williams MA, Havel PJ, Schwartz MW, Leisenring WM, King IB, Zingheim RW, Zelman AM, Luthy DA. Pre-eclampsia disrupts the normal relationship between serum leptin concentrations and adiposity in pregnant women. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;**13**:190-204.
48. Lage M, García Mayor RV, Tomé MA, Cordido F, Valle Inclán F, Considine RV, Caro JF, Diéguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in women throughout pregnancy and the postpartum period and in women suffering spontaneous abortion. *Clin Endocrinol* 1999; **50**: 211-216.
49. Varvarigou A, Mantzoros CS, Beratis NG. Cord blood leptin concentrations in relation to intrauterine growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;**50**:177-183.
50. Shaarawy M, El-Mallah SY. Leptin and gestational weight gain: relation of maternal and cord blood leptin to birth weight. *J Soc Gynecol Invest* 1999; **6**:70-73.
51. Schubring C, Siebler T, Englaro P y col. Rapid decline of serum leptin levels in healthy neonates after birth. *Eur J Pediatr* 1998; **157**: 263-264.
52. Hytinantti T, Koistinen HA, Koivisto VA, Karonen S-L, Andersson S. Changes in leptin concentration during the early postnatal period: adjustment to extrauterine life? *Pediatr Res* 1999; **45**: 197-201.
53. Jaquet D, Leger J, Tabone MD, Czernichow P, Levy-Marchal C. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; **84**:1949-1953.
54. Tarquini B, Tarquini R, Perfetto F, Cornelissen G, Halberg F. Genetic and environmental influences on human cord blood leptin concentration. *Pediatrics* 1999;**103**:998-1006.
55. Argente J, Barrios V, Chowen JA y col. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; **131**: 833-838.
56. Mathiak K, Gowin W, Heberbrand J, Ziegler A, Blum WF, Feisenberg D, Lubbert H, Kopp W. Serum leptin levels, body fat deposition and weight in females with anorexia or bulimia nervosa. *Horm Metab Res* 1999; **31**: 274-277.
57. Fluck CE, Kuhlmann BV, Mullis PE. Insulin increases serum leptin concentrations in children and adolescents with newly diagnosed Type I diabetes mellitus with and without ketoacidosis. *Diabetologia* 1999; **42**: 1067-1070.
58. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, Mick GJ, Sasidharan P, Pelz CJ, McCormick KL. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes and steroids. *Pediatr Res* 1998; **43**: 338-343.