

Leptina sérica en niños y adolescentes venezolanos obesos y eutróficos

Miguel Eduardo Viso González, Liseti Solano R., Armando Sánchez, Zulay Portillo, Daisy Llovera

Centro de Investigaciones en Nutrición, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo-Valencia, Venezuela

RESUMEN. La leptina está íntimamente relacionada con la obesidad y sus complicaciones. Para determinar los niveles de esta hormona en niños y adolescentes, y su asociación con edad, género, nivel socioeconómico, estado nutricional antropométrico y consumo dietario, se evaluaron 166 niños y adolescentes (91 eutróficos y 75 obesos, edades 2-15 años), de bajo nivel socio-económico. Se realizó valoración socioeconómica (Graffar-Méndez C método), dietaria (recordatorio 24 horas), nutricional antropométrica y de laboratorio (leptina por ELISA). Se definió eutrófico por peso para la talla (P/T) o índice de masa corporal (IMC) y el área grasa entre percentil 10 y 90, y obesidad cuando eran superiores al percentil 90. La hormona fue significativamente mayor en los obesos que en los eutróficos, sin diferencias por género o edad. La distribución percentilar mostró el percentil 90 para la leptina en 11,53 µg/L en eutróficos y 24,29 µg/L en obesos. Hubo tendencia a correlación inversa entre leptina sérica y aporte de grasas y relación cintura/muslo (RCM). El consumo excesivo de grasas se asoció a la disminución de la leptina sérica. Los resultados sugieren que los niños y adolescentes obesos presentaron resistencia a la leptina, independientemente de su edad o género. Se recomienda establecer programas de educación nutricional que incluyan evitar el elevado consumo dietario de grasas para prevenir y controlar la obesidad infantil.

Palabras clave: Leptina, niños, adolescentes, obesidad, antropometría, resistencia a la leptina, aporte dietario.

SUMMARY. Serum leptin in eutrophic and overweight Venezuelan children and adolescents. Leptin is closely related to obesity and its complications. In order to determine serum levels of this hormone in children and adolescents, and its associations to age, gender, socioeconomic status, nutritional anthropometrical status and dietary intake, 166 children and adolescents (91 normal and 75 obese, aged 2 to 15 years), from low socioeconomic status were assessed. A socioeconomic evaluation (Graffar-Mendez C method), dietary intake (24 hour recalls), anthropometrical assessment and leptin by ELISA were performed. Normal or eutrophic was defined as weight for height (W/H) or Body mass index (BMI) and fatty area between 10th and 90th percentile. Obesity when indicators were over 90th percentile. Leptin was significantly higher in obese than in normal, without differences by gender or age. Leptin percentile distribution showed 11,53 µg/L and 24,29 µg/L as 90th percentile for normal and obese children, respectively. There was a tendency to inverse correlation among leptin, fat dietary intake and waist-thigh ratio. Excessive fat intake was associated to lower serum leptin. Results suggest that obese children had leptin resistance, independently of age and gender. It is recommended to develop nutritional education programs regarding obesity and dietary intake in order to prevent and control infantile obesity.

Keywords: Leptin, children, adolescents, obesity, anthropometrics, leptin resistance, dietary intake.

INTRODUCCION

La obesidad humana es de origen multifactorial, resultando no sólo de un balance positivo entre el ingreso de calorías y el gasto energético, sino del producto de la conjunción de múltiples factores ambientales en una persona genéticamente predispuesta (1-3).

Para la obesidad familiar, el factor de riesgo más importante es la malnutrición por exceso infantil. La herencia es capaz de contribuir entre un 25 por ciento y un 40 por ciento a las diferencias interindividuales en adiposidad. En la mayoría de los casos, los genes involucrados en la ganancia de peso no

causan directamente este trastorno sino que condicionan la susceptibilidad a aumentar las reservas lipídicas en individuos con exposición ambiental específica (4).

Entre los factores que actualmente se conocen como involucrados en la regulación de la grasa corporal está la leptina, la cual es una proteína producto del gen *ob*, descubierta mediante clonación posicional en ratones en el año de 1994. Se trata de una hormona secretada por el tejido adiposo que suprime el apetito y estimula el gasto energético (5,6). Los niveles son superiores en obesos, lo cual sugiere algún tipo de resistencia en el sistema nervioso central postulándose que actúa mediante receptores específicos en el hipotálamo y que es factible que su regulación esté bajo control neuroendocrino (7-9).

Existe evidencia de que los niveles séricos de leptina en el neonato y en el adulto son superiores en el sexo femenino, independientemente del estado de adiposidad, en comparación

con el sexo masculino; en la infancia, luego del período de recién nacido, y para la época de la adolescencia es controversial el dimorfismo sexual, en cuanto a las concentraciones circulantes de leptina.

Se refiere que las concentraciones de leptina se elevan en la pubertad temprana en ambos sexos lo cual se ha interpretado como una "resistencia fisiológica a la leptina", y como la elevación del producto del gen *ob* precede al incremento de las gonadotropinas se ha dicho que esta hormona puede constituir un "factor permisivo" para el inicio de la pubertad (10).

Los valores de leptina en la etapa prepuberal pueden definirse con mayor especificidad por la grasa corporal, y durante la pubertad, la leptina también está influida por factores hormonales adicionales (efecto supresor de los andrógenos y estimulante de los estrógenos) (11).

Una dieta rica en grasas puede contribuir a ganar peso por reducción en la secreción de leptina lo cual conduce a un aumento del apetito y se ha observado una disminución de la leptinemia durante el ayuno o cuando hay restricción energética (12-14). De tal manera que hay evidencia de que la obesidad, los niveles de leptina y de insulina están íntimamente interrelacionados (15).

Ante la evidencia recopilada y la carencia de información sobre estos aspectos en la población venezolana, se propuso esta investigación la cual tiene como objeto evaluar el comportamiento de los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes obesos entre 2 y 15 años atendidos, entre los años 2002 y 2003, en el Centro de Investigaciones en Nutrición "Dr. Eleazar Lara Pantín" de la Universidad de Carabobo (CEINUT) ubicado en Valencia, estado Carabobo (Venezuela).

METODOLOGIA

Se realizó un estudio de tipo transversal, prospectivo y de campo (16,17) a fin de evaluar los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes obesos y eutróficos, relacionándolo con la edad cronológica, el género y el consumo dietario. La población estuvo constituida por niños y adolescentes, entre 2 y 15 años, atendidos entre el año 2002 y 2003 en el Centro de Investigaciones en Nutrición "Dr. Eleazar Lara Pantín" de la Universidad de Carabobo (CEINUT) ubicado en el área del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", Valencia, Venezuela.

Después de excluir a aquellos niños o adolescentes que hubieran recibido algún tipo de medicamento tipo corticoesteroides, agonistas beta-adrenérgicos, insulina, estrógenos, andrógenos, hormona del crecimiento y/o tiroxina; o que presentaran diabetes, cáncer, SIDA, síndrome de Cushing o patología tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) o que estuvieran recibiendo medicaciones como quimioterápicos, anticonvulsivantes o antibióticos, la muestra quedó conformada por 166 niños y adolescentes (75 obesos y

91 eutróficos (grupo control)).

Los sujetos fueron evaluados en una sola oportunidad mediante interrogatorio que forma parte de la historia clínica de la consulta. La recolección de la información incluyó evaluación socioeconómica, evaluación dietaria y valoración de datos personales, biomédicos y del estado nutricional por antropometría así como extracción de muestra de sangre para la determinación de leptina en el laboratorio.

El nivel socioeconómico se determinó por el método Graffar-Méndez Castellano, realizándose este último solo en 154 individuos. El citado método de evaluación socioeconómica clasifica a la población en cinco niveles o estratos (I o Alto, II o Medio-Alto, III o Medio, IV o Pobreza Relativa y V o Pobreza Crítica) (18).

El consumo dietario de energía, proteínas, carbohidratos y grasas se determinó mediante recordatorio de 24 horas, para lo cual se obtuvo información detallada sobre el tipo y la cantidad de los alimentos consumidos en el período de 24 horas inmediatamente anterior a la entrevista (19). Los datos del recordatorio de 24 horas fueron procesados usando el programa de análisis dietario "Food Processor" ampliado con bases de datos modificadas con la Tabla de Composición de Alimentos Venezolanos 1991 (20,21). La evaluación dietética, se realizó sólo en 97 individuos.

Para la evaluación antropométrica se determinó el peso, la talla, la circunferencia de brazo izquierdo, la circunferencia de cintura, la circunferencia de muslo y el pliegue del tríceps con el objeto de determinar el estado nutricional, según técnicas descritas por López y Landaeta (22). Con los datos obtenidos se construyeron indicadores antropométricos como el índice de masa corporal, el área grasa, la relación peso/talla y el índice cintura/muslo, utilizando para el diagnóstico nutricional, los valores de referencia del Proyecto Venezuela (23):

Los criterios diagnósticos aplicados se presentan en el cuadro a continuación:

Índice de masa corporal	Dentro de la norma (entre percentil 10 y 90) Sobre la norma (superior al percentil 90). Este indicador se utilizó cuando la talla fuera superior a 135 cm. en el sexo femenino y a 140 cm. en los varones.
Área grasa	Dentro de la norma (entre percentil 10 y 90) Sobre la norma (superior al percentil 90).
Relación Peso/talla	Dentro de la norma (entre percentil 10 y 90) Sobre la norma (superior al percentil 90).
Índice cintura/muslo	No hay valores de referencia.

Se consideraron obesos todos los pacientes con un peso para la talla o un índice de masa corporal sobre la norma (superior al percentil 90) unido a un área grasa también sobre la norma (superior al percentil 90). Los eutróficos fueron aquellos con un peso para la talla o un índice de masa corporal y un área grasa entre percentil 10 y 90.

La evaluación bioquímica se realizó previo ayuno de doce horas. Se procedió a hacer una extracción de 5 ml. de sangre por punción venosa el mismo día de la evaluación antropométrica. Posteriormente a la retracción del coagulo, se procedió a centrifugar separando el suero, congelándose a -70°C hasta el momento de determinar la concentración de leptina, mediante prueba de Enzimo inmuno análisis (ELISA) por duplicado, siguiendo el metodo descrito por el fabricante (24), realizándose las lecturas en un lector de ELISA marca Labsystems Multiskan, contra la curva de calibración correspondiente, expresándose los valores de leptina en $\mu\text{g/L}$.

Para el análisis estadístico se construyeron tablas de distribución de frecuencias con valores absolutos y porcentajes. Para variables cualitativas como sexo, se clasificó la información según categorías preestablecidas de género (masculino o femenino). Cuando se trató de la edad se construyeron tres categorías o grupos de edad, así: 2-6, 7-9, 10-15. Para las medidas cuantitativas se estableció la tendencia central (media, mediana y moda) y la dispersión de dichos valores alrededor del promedio usando para ello la desviación estándar y la varianza. Además, se comprobó la normalidad o no de la distribución de la muestra (16).

Las diferencias entre las medidas se establecieron mediante las comparaciones de medias por grupo por "t de Student" y las asociaciones se evaluaron con los análisis de correlación de Pearson y de Spearman. El nivel de significado estadístico se estableció en un nivel del 5 por ciento o menos ($p < 0,05$). Se empleó el paquete computarizado de análisis estadístico SPSS ver 10.0, 1999 en español.

RESULTADOS

El análisis estadístico mostró una distribución asimétrica para las concentraciones séricas de la leptina por lo cual se utilizaron pruebas no paramétricas en las comparaciones entre los grupos y los valores de la hormona se expresan como promedio geométrico \pm DE, en las Tablas.

La población estudiada fue de 166 niños, con una edad promedio de $6,32 \pm 1,60$ años. Según el género, 96 (57,8%) eran varones y 70 (42,2%) hembras. De acuerdo al estado nutricional, 91 (54,8%) eran eutróficos y 75 (45,2%) obesos. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos para la edad según el sexo ($p = 0,545$) pero de acuerdo al estado nutricional, los niños obesos tenían mayor edad que los eutróficos ($p = 0,038$).

Los 166 niños estudiados fueron subdivididos en tres

grupos según la edad: 2 a 6 años con 92 niños (55,4%), 7 a 9 años con 30 niños (18,1%) y 44 adolescentes (26,5%) de 10 a 15 años.

Un 1,3 por ciento del grupo estudiado pertenecía al nivel socio-económico alto (I), el 44,2 por ciento al medio-alto (II), el 20,8 por ciento al medio (III), el 29,2 por ciento a la pobreza relativa (IV) y el 4,5 por ciento al nivel socio-económico de pobreza crítica (V). No hubo asociación significativa al comparar los niños y adolescentes según el nivel socio-económico por género ($p = 0,532$) o estado nutricional ($p = 0,227$) (datos no mostrados).

En la Tabla 1, se presentan los niveles séricos de leptina según la clasificación por grupo etario, y por género. Se observa que a pesar de no encontrarse diferencias significativas por edad ($p = 0,149$), se presenta una tendencia a valores más altos en los niños de mayor edad. En los grupos etarios de 7 a 9 años y de 10 a 15 años no se demostraron diferencias significativas en los niveles séricos de leptina según el género, no obstante, en los niños de 2 a 6 años se observó tendencia ($p = 0,059$), a valores mayores en los varones.

TABLA I

Leptina sérica ($\mu\text{g/L}$) en niños y adolescentes venezolanos según grupos etarios y género

	Total (n = 166)	Grupos de edad		
		2 a 6 años (n = 92)	7 a 9 años (n = 30)	10 a 15 años (n = 44)
	3,33 \pm 2,99	2,95 \pm 2,70	3,23 \pm 3,34	4,37 \pm 3,32
Género				
Masculino (n=96)	3,54 \pm 2,99	3,54 \pm 2,76	2,83 \pm 3,10	4,12 \pm 3,35
Femenino (n=70)	3,05 \pm 3,01	2,34 \pm 2,55	4,06 \pm 3,85	4,83 \pm 3,37
t (p)	0,85 (0,394)	1,91 (0,059)	-0,78 (0,438)	-0,42 (0,677)

ANOVA para múltiples grupos por edad. $f = 1,929$. $p = 0,149$ n.s

ANOVA para múltiples grupos por edad y por genero (masculino: $f = 0,666$. $p = 0,516$ n.s; femenino: $f = 2,945$. $p = 0,059$ n.s)

t de student para muestras independientes por grupos etarios (no significativa)

El valor promedio de la leptina en el grupo estudiado fue de $3,33 \pm 2,99 \mu\text{g/L}$, existiendo diferencias significativas al comparar los niños, tanto niñas como varones eutróficos ($2,27 \pm 2,59 \mu\text{g/L}$) con los obesos ($5,29 \pm 2,97 \mu\text{g/L}$, $t = 5,317$. $p = 0,000$).

En la Tabla 2 se muestran los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes obesos según el género y según grupo etario. Se encontró que los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes obesos presentaron valores significativamente mayores en edades mayores, especialmente entre el grupo de 10 a 15 años al comparar con el de 2 a 6 años ($p = 0,035$). Los incrementos también se observaron para cada género pero no alcanzaron diferencias significativas entre los grupos etarios.

TABLA 2
Niveles séricos de leptina ($\mu\text{g/L}$) en niños y adolescentes venezolanos obesos. Comparaciones según grupo etario y género

	Total	2 a 6 años (n = 36)	7 a 9 años (n = 15)	10 a 15 años (n = 24)
Edad	5,29 \pm 2,97	3,94 \pm 2,70**	5,39 \pm 3,22	8,12 \pm 2,94
Género	Masculino (n = 41)	5,00 \pm 2,57 (n = 19)	5,48 \pm 2,90 (n = 9)	8,00 \pm 3,04 (n = 13)
	Femenino (n = 34)	3,02 \pm 2,73 (n = 17)	5,27 \pm 4,16 (n = 6)	8,26 \pm 2,98 (n = 11)
	t (p)	1,55 (0,130)	0,061 (0,952)	-0,071 (0,944)

ANOVA para múltiples grupos por edad. (f = 3,351. p = 0,041 significativa). Bonferroni (** 2 a 6 años vs 10 a 15 años p = 0,035 significativo)

ANOVA para múltiples grupos por edad y género: (masculino: f = 0,836. p = 0,441 n.s.; femenino f = 2,788. p = 0,077 n.s)

t de student para muestras independientes por grupos etarios (no significativa)

La distribución percentilar de los niveles séricos de leptina en los niños y adolescentes del estudio según el estado nutricional, mostró que en los eutróficos, el percentil 90 correspondió a una concentración de 11,53 $\mu\text{g/L}$, mientras que en los obesos fue de 24,29 $\mu\text{g/L}$. Los niños obesos tuvieron 3,0 veces más riesgo de presentar una concentración sérica de leptina igual o mayor al percentil 90 que los eutróficos (Pearson $\text{Chi}^2 = 9,107$; p = 0,003, significativo; Odd ratio obesos/eutróficos: 3,0 (0,120-0,662).

La Tabla 3 muestra la correlación de Pearson entre el nivel sérico de leptina y las otras variables estudiadas que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, tanto en las niñas como en los varones.

TABLA 3
Correlación de Pearson entre el nivel sérico de leptina y variables dietéticas (n = 97) y antropométricas (n = 166) en niños y adolescentes de Venezuela

Variables	Leptina sérica ($\mu\text{g/L}$)	
	Correlación Pearson	Significado estadístico
Aporte de grasas (g/día)	-0,200	0,05
Peso (kg)	0,349	0,000
Talla (cm)	0,196	0,012
Circunferencia brazo izquierdo (cm)	0,419	0,000
Pliegue tríceps brazo izquierdo (mm)	0,419	0,000
Relación cintura/muslo	-0,162	0,055
Índice de masa corporal (kg/m^2)	0,441	0,000
Area grasa (cm^2)	0,431	0,000

La concentración sérica de leptina demostró una tendencia a la correlación inversa con el aporte de grasas y con la relación cintura/muslo, y una asociación directa significativa con

diversas variables antropométricas (peso, talla, circunferencia del brazo izquierdo, pliegue del tríceps del brazo izquierdo, índice de masa corporal y área grasa).

La correlación de Spearman entre el nivel sérico de leptina y otras variables en niños y adolescentes (datos no mostrados) también demostró una asociación directa significativa entre la concentración sérica de leptina con diversas variables antropométricas (peso, talla, circunferencia del brazo izquierdo, pliegue del tríceps del brazo izquierdo, índice de masa corporal y área grasa), pero no se encontró la correlación significativa entre el nivel sérico de leptina y el aporte de grasas, como se evidenció en la correlación de Pearson. Así mismo, se presentó una correlación inversa significativa entre los niveles séricos de leptina y la relación cintura/muslo.

DISCUSION

La leptina es una hormona que participa en la regulación del contenido graso del organismo y en el balance energético corporal, interviniendo además, en los mecanismos que dan inicio al desarrollo puberal (25).

El presente trabajo muestra los niveles séricos de leptina en 75 niños y adolescentes obesos comparado con un grupo control de 91 individuos eutróficos. La mayoría (98,7%) de los individuos que participaron en el estudio pertenecían a los estratos socio-económicos II a V. Se debe destacar que los resultados obtenidos de acuerdo al nivel socioeconómico señalan la homogeneidad del grupo de niños y adolescentes en cuanto a la distribución por género y estado nutricional.

Los niños estudiados tenían edades comprendidas entre 2 y 15 años (promedio: 6,32 \pm 1,60 años). En este estudio se incluyeron menores de 5 años, lo cual contribuye un aporte con relación a niños de menor edad ya que, evidencia internacional previamente reportada, como la de García-Mayor y colaboradores (26), sólo presenta datos para niños entre 5 y 15 años.

Los resultados del estudio no mostraron diferencias en los niveles de leptina entre los varones y las niñas evaluadas. A diferencia de lo que ocurre en el neonato y en el adulto, la presencia de dimorfismo sexual en los niveles séricos de leptina (mayores concentraciones en las hembras que en los varones) en la infancia, luego del período de recién nacido, y en la adolescencia resulta controversial. Así, algunos estudios coinciden con el presente, al no evidenciar diferencia significativa en la concentración de leptina según género (27-29, 10,11) mientras que otros trabajos refieren mayores concentraciones séricas de leptina en el sexo femenino en comparación con el masculino (30-33,26).

En la presente investigación no se demostraron diferencias significativas en los niveles séricos de leptina por edad, sin embargo, se presentó una tendencia a valores más altos en los niños mayores. García Mayor y colaboradores (26) ha

demostrado incremento con la edad en las concentraciones séricas de leptina, y diferencias según el género. De tal modo que los niveles circulantes de leptina en el sexo femenino se incrementaron en paralelo con el peso corporal desde los 5 años hasta los 15 años, pero, en cambio, en el sexo masculino, el incremento en las concentraciones séricas de leptina sólo se observó desde los 5 años hasta los 10 años, momento en el cual se presentó un progresivo descenso hasta la edad de 15 años.

En la época de la pubertad (grupo etario de 10 a 15 años), se ha reportado en diversos estudios un dimorfismo sexual en cuanto a los niveles séricos de leptina (mayores concentraciones en las hembras que en los varones), lo que se explica por acción de las hormonas (efecto estimulante de los estrógenos en las hembras y supresor de los andrógenos en los varones). Así mismo, la presencia de una mayor cantidad de masa grasa corporal total y de grasa subcutánea en las adolescentes femeninas contribuye a que estas presenten mayores niveles circulantes de leptina que los varones (34).

La comparación de los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes eutróficos por género y grupo etario no presentó diferencias significativas, mientras que la comparación de los niños y adolescentes obesos mostró que los integrantes del grupo de 10 a 15 años presentaron niveles séricos de leptina significativamente mayores en comparación con el grupo etario de 2 a 6 años, lo cual puede deberse a la presencia de una mayor masa grasa en los primeros y al posible efecto permisivo de la leptina para el inicio de la pubertad lo cual se manifiesta por una elevación de la leptinemia, independientemente del género, incluso antes de observarse un incremento en las concentraciones de las hormonas relacionadas con la reproducción (FSH, LH, testosterona y estradiol) (26).

Posteriormente, al comenzar el período puberal, por efecto hormonal estimulante de los estrógenos se observan mayores niveles séricos de leptina en las niñas, mientras que en los varones se evidencia descenso (26). Es posible que el grupo de obesos estuviera constituido fundamentalmente, sobre todo en el caso de los varones, por individuos que se encontraban en el período previo al inicio del desarrollo puberal y, por lo tanto, tenían mayores concentraciones circulantes de leptina.

El hallazgo de valores de leptina mayores en los obesos ha sido reportado en distintos estudios y el presente coincide con lo referido. Los obesos a todas las edades desde el período neonatal hasta la ancianidad presentan mayores niveles séricos de leptina en comparación con los eutróficos (30,31,10). La leptina es sintetizada principalmente por el adipocito y sobre todo por el tejido graso blanco y periférico que por el pardo o el visceral. En vista que la obesidad se define como un exceso de grasa corporal, los individuos con malnutrición por exceso tendrán mayores concentraciones séricas de leptina en comparación con los eutróficos. Los obesos presentan altas concentraciones séricas de leptina en asociación a resistencia

a la acción de la hormona (no hay disminución en el apetito ni aumento en el gasto de energía). La leptina, probablemente, penetra al cerebro por un sistema de transporte saturable, y, así mismo, la capacidad de transporte de dicha hormona está disminuida en los individuos obesos lo cual constituiría un mecanismo de resistencia a la leptina, como se demostró en un estudio realizado en adultos en el cual se determinó la concentración de leptina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el suero (35).

El presente estudio tiene la importancia de que ofrece valores de niveles séricos de leptina que pueden ser utilizados para comparar con otros en niños y adolescentes venezolanos. García-Mayor y colaboradores (26) en una investigación realizada en 789 niños y adolescentes eutróficos, de 5 a 15 años de edad, demostraron niveles séricos de leptina superiores a los reportados, así como variaciones según la edad y el género, correspondiendo los menores niveles séricos de leptina en los varones a los 5 años ($3,3 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$) y a los 15 años de edad ($3,0 \pm 0,3 \mu\text{g/L}$), y en el sexo femenino solo a los 5 años ($4,3 \pm 0,4 \mu\text{g/L}$).

Falorni y colaboradores (31) en 315 niños y adolescentes eutróficos con edades comprendidas entre 5 y 16 años, reportan como valores mínimos de leptinemia, $2,2 \mu\text{g/L}$ en los varones y $4,2 \mu\text{g/L}$ en el sexo femenino, mientras que en 397 niños y adolescentes obesos, refieren concentraciones de leptina de $9,5 \mu\text{g/L}$ en los varones y $15,8 \mu\text{g/L}$ en el sexo femenino. En la investigación actual, el promedio del nivel sérico de leptina en niños y adolescentes obesos correspondió a $5,51 \mu\text{g/L}$, el cual es inferior a lo reportado por Falorni. Es posible que estas diferencias se puedan explicar por una predisposición genética de la población venezolana a una menor producción de leptina por el adipocito, así como a características culturales diferentes en cuanto al consumo dietario de macronutrientes, como carbohidratos y grasas, de micronutrientes, como el zinc, o a que el balance energético en cada niño sea menor en comparación con los niños y adolescentes que participaron en los estudios previamente referidos.

De esta manera, como posible explicación a las menores concentraciones de leptina observadas en la presente investigación, se pueden considerar el menor consumo de energía o un mayor gasto calórico de los niños y adolescentes evaluados; o que su alimentación es rica en grasas y reducida en carbohidratos o deficiente en zinc con respecto a los niños españoles o italianos participantes en los estudios citados.

Coincidente con varios investigadores, el presente estudio demuestra que la leptina se correlaciona positivamente con la masa grasa, de tal modo que el riesgo de presentar niveles séricos de leptina iguales o mayores al percentil 90 fue 3 veces mayor en los obesos que en los eutróficos, lo cual indica que la posibilidad de tener niveles elevados de leptina está asociada a la obesidad (10,11,27,28,30,31,33,36).

De esta forma, para una población similar en estrato socio-

económico, edad y género se propone la utilización del percentil 90 como punto de corte referencial sobre los niveles séricos de leptina, el cual correspondería a 11,53 µg/L en el caso de eutróficos y a 24,29 µg/L cuando se trata de obesos.

La correlación de Pearson mostró que el aporte dietario de grasas presentó una asociación inversa casi significativa con el nivel de leptina, lo que coincide con reportes recientes sobre los ajustes metabólicos que se suceden en el organismo de acuerdo a los componentes dietarios: así, investigaciones realizadas en animales y humanos revelan una asociación entre una dieta rica en grasas y menores concentraciones séricas de leptina (13).

Havel y colaboradores (12) demostraron en un grupo de mujeres sometidas a una alimentación rica en grasas y baja en carbohidratos, por inducción de una menor respuesta sérica de glucosa e insulina, concentraciones circulantes de leptina en 24 horas cuarenta por ciento más bajas que cuando los mismos individuos consumen alimentos bajos en grasas y ricos en carbohidratos, ya que estos provocan una respuesta sérica de glucosa e insulina superior.

Un trabajo previo de este mismo autor, en el cual sólo se hizo una determinación de la hormona en la mañana, el nivel sérico del producto del gen ob en ayunas no mostró cambios relacionados con el consumo dietario rico en grasas y bajo en carbohidratos (12). Havel plantea que esto se explica debido a que el nivel circulante de leptina es variable durante el día, asumiendo un patrón diurno con un pico nocturno, lo cual sugiere que debería hacerse un monitoreo de 24 para observar un efecto sobre los macronutrientes de la dieta. Sin embargo, nuestra investigación reportó una tendencia entre los valores de leptina en ayunas y el patrón de consumo de grasas.

Esta correlación inversa entre el aporte de grasas en la dieta y los niveles séricos de leptina, tal como se evidenció en nuestro estudio, puede deberse a una reducción de la respuesta insulínica después de las comidas ricas en grasas, con la consecuente disminución en el metabolismo de la glucosa inducido por la hormona en los adipocitos o a un aumento en la lipólisis (12,13), resultando, en ambos casos, una reducción en las concentraciones séricas de leptina.

Al consumir alimentos con un elevado aporte de grasas se logra incrementar el peso corporal no solamente porque se proporciona el sustrato para el acumulo de triglicéridos, sino también porque aumenta la ingesta de alimentos como consecuencia de la reducción en la secreción de leptina por el adipocito (12,13).

Diversos estudios, tanto en niños como en adultos, coinciden con el presente trabajo en el cual se demostró una correlación directa altamente significativa entre los niveles séricos de leptina y el área grasa ($p = 0,000$), así como entre la leptinemia y otras variables antropométricas indicadoras del componente grasa corporal (peso, talla, circunferencia braquial, pliegue del tríceps e índice de masa corporal) (10,11,27,28,30,31,33,36).

Además de la relación de las medidas antropométricas con el área grasa, estudios previos revelan que los niños obesos (mayor área grasa) tienen una edad ósea adelantada y una talla/edad superior en comparación con los eutróficos.

La insulino resistencia propiciada por la obesidad condiciona un aumento en la secreción pancreática y en el nivel sérico de la insulina que conlleva a un incremento de IGF-1 libre (factor 1 de crecimiento del tipo de la insulina) mediante la supresión de IGFBP-1 (proteína-1 fijadora de IGF-1). Así, los niños obesos son más altos al tener mayores concentraciones séricas de IGF-1 libre y, este efecto es independiente de la hormona del crecimiento cuyos niveles séricos están reducidos en los niños obesos (37,38).

La tendencia a la asociación inversa entre la concentración sérica de leptina y la relación cintura/muslo (RCM), y la asociación significativa entre la leptinemia y la RCM se relacionan con el hecho de que la relación cintura/muslo es el indicador que mejor se asocia en niños y en adolescentes con la obesidad central, la grasa visceral o con la distribución abdominal del tejido adiposo.

La grasa periférica que es la que se evalúa al determinar el área grasa del brazo es un buen predictor del nivel sérico de leptina lo cual se ha demostrado en trabajos previos y ha sido ratificado en este trabajo, sin embargo, el adipocito visceral expresa menores niveles de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de leptina en comparación con las células adiposas localizadas en el tejido subcutáneo, por ello, se puede esperar que no exista correlación o que no haya una asociación positiva entre la relación cintura/muslo y los niveles séricos de leptina. Los resultados de diferentes investigaciones son variables (39,28,40,41) pero en el presente estudio, la distribución de la grasa corporal se evaluó mediante un indicador diferente de distribución de la grasa (relación cintura/muslo) y los resultados permitirían sugerir que la grasa visceral contribuye poco con los niveles circulantes de leptina.

En resumen, los niños y adolescentes obesos tienen un riesgo aumentado de presentar hiperleptinemia, es decir, la malnutrición por exceso cursa con resistencia a la leptina; situación que constituye factor de riesgo cardiovascular. Además, se observó una relación entre el excesivo aporte dietario de grasas con niveles séricos disminuidos de leptina, teniendo esta asociación importancia en cuanto al origen de la malnutrición por exceso.

El incremento acelerado en la prevalencia de la obesidad infantil tanto a nivel mundial como en Venezuela, denota la importancia de esta investigación a objeto de mejorar el conocimiento sobre esta patología.

REFERENCIAS

1. Bouchard C, Prusse L, Leblanc C, Tremblay A, Theriault G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. *Int J Obesity* 1998;12:205-15.
2. Cuatrecasas G, Formiguera X, Foz M. Avances en la base genética de la obesidad. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:664-8.
3. Maté del Tío M, Cano MD, Alvarez-Sala R, Bilbao-Garay J. Manejo de la obesidad en atención primaria. *Medifam* 2001; 11:4-10.
4. Maffei C. Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2000; 159(Suppl 1):S35-44.
5. 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; 372:425-32.
6. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen S, Chait BT, Rabinowitz D et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269:543-6.
7. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 334:292-5.
8. Rink TJ. In search of a satiety factor. *Nature* 1995; 372:406-7.
9. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377:530-2.
10. Holub M, Zwiauer K, Winkler C, Dillinger-Paller B, Schuller E, Schober E et al. Relation of plasma leptin to lipoproteins in overweight children undergoing weight reduction. *Int J Obesity* 1999; 23:60-6.
11. Byrnes SE, Baur LA, Bermingham M, Brock K, Steinbeck K. Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in prepubertal children. *Int J Obesity* 1999; 23:146-50.
12. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999; 48:334-41.
13. Ainslie D, Proietto J, Fam B, Thorburn A. Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:438-42.
14. Havel PJ. Role of adipose tissue in body weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:359-71.
15. Álbala C, Pérez F, Santos JL, Yáñez M, Arroyo P, Díaz J et al. Relationship between leptin and insulin blood levels in obese and lean Chilean women. *Rev Med Chile* 2000; 128(2):154-61.
16. Dawson-Saunders B, Trapp RG. *Bioestadística Médica. El Manual Moderno*. México, DF. Traducido por QFB M del Rosario Carsolio Pacheco. 1993.
17. Hernández-Sampieri R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la investigación*. McGraw-Hill. 1ª ed. México, DF. 1996.
18. Méndez Castellano H, Méndez MC. *Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano*. FUNDACREDESA. Caracas-Venezuela. 1994.
19. Gibson RS. Food consumption of individuals. In: *Principles of Nutritional Assessment*. Oxford University Press. Chapter 3:37-51. New York. Oxford. 1990.
20. *Manual Food Processor II. "Nutrition & Diet Analysis System"*. ESHA Research. USA. 1988.
21. Instituto Nacional de Nutrición. *Tabla de Composición de Alimentos para uso práctico*. Publicación N° 47. Serie Cuadernos Azules. Caracas-Venezuela. 1991.
22. López M, Landaeta M. *Manual de Crecimiento y Desarrollo*. Ed. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (Capítulo de Crecimiento, Desarrollo, Nutrición y Adolescencia), FUNDACREDESA, SERONO. Caracas-Venezuela. 1991.
23. Méndez-Castellano H. *Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela*. Tomo II. Ministerio de la Secretaría. FUNDACREDESA. Caracas-Venezuela 1996.
24. Biosource Europe SA (2000). Human leptin serum EASIA kit. Cat. N°: KAP2281.pp.7.
25. López-Almaraz R, González JP, Perera R. Leptina: conocimientos actuales e implicaciones clínicas. *BSCP Can Ped* 2000; 24(3):159-64.
26. García-Mayor R, Andrade M, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva F. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; Vol 82(9):2849-55.
27. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S, Izumi I, Hirano T, Matsui A. Serum leptin and insulin concentrations in prepubertal lean, obese and insulin-dependent diabetes mellitus children. *Clin Endocrinol* 1998; 49:385-9.
28. Perrone L, Carbone M, Marotta A, Palombo G, Francese M, Cioffi M et al. Leptin level and structure in italian obese children. *Nutr Res* 1998; Vol 18(9):1493-8.
29. Ahmed ML, Ong K, Morrell D, Cox L, Drayer N, Perry L et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; Vol 84(3):899-905.
30. Hassink S, Sheslow D, Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatr* 1996; Vol 96(2):201-3.
31. Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G et al. Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obesity* 1997; 21:881-90.
32. Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Cameron-Chumlea W, Siervogel RM. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. *Int J Obesity* 1999; 23:678-85.
33. Horlick MB, Rosenbaum M, Nicholson M, Levine L, Fedun B, Wang J et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2509-18.
34. Martí A, Martínez J A. Leptina y regulación del peso corporal. *Anales Sis San Navarra* 1999; 22:353-63. www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol122/n3/revis2.html.
35. Caro JF, Kolaczynski JW. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-61.

36. Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M et al. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:388-94.
37. Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1935-9.
38. Kamoda T, Saitoh H, Nakahara S. The phosphorylation status of insulin-like growth factor-binding protein-1 in prepubertal obese children. *Eur J Endocrinol* 1999; 141:585-9.
39. Takahashi M, Funahashi T, Shimomura I, Miyaoka K, Matsuzawa Y. Plasma leptin levels and body fat distribution. *Horm Metab Res* 1996; 28:751-2.
40. Ruhl C, Everhart JE. Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:295-301.
41. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM. Obesidad, leptina y presión arterial en niños de Taiwan: estudio sobre el corazón de los niños de Taipei. *AJH (ed esp)* 2001; 3:210-5.

Recibido: 13-10-2004

Aceptado: 11-03-2005