

RELACIÓN ENTRE LEPTINA Y HORMONAS TIROIDEAS EN NIÑOS SANOS Y CON SINDROME DE DOWN

Gabriela Arata Bellabarba, Vanessa Villarroel, Angela Arias*, María Briceño*, Virginia López*, Denisse Maman**, Mariela Paoli-Valeri**

Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

*Centro de Desarrollo Infantil Mérida. Centro de estudio y prevención del retardo mental y alteraciones en el Desarrollo (CEPREMAD).

**Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes I.A.H.U.L.A.

RESUMEN

Objetivo: La leptina y las hormonas tiroideas son reguladoras del metabolismo energético y del peso corporal. Este estudio se realizó para investigar la posible relación entre ambos sistemas en niños con síndrome de Down y en niños sanos.

Métodos: Se determinó la concentración de tiroxina libre (T4L), tirotropina (TSH) y leptina en 36 niños con síndrome de Down, 14 varones y 22 hembras, entre 1 y 24 meses de edad, y en 32 niños sanos, con características similares (Grupo Control).

Resultados: Todos los sujetos presentaron eufunción tiroidea y no hubo diferencias antropométricas entre los grupos de niños. Las concentraciones de leptina no fueron diferentes entre los niños con síndrome de Down y los controles. Las niñas presentaron una concentración de leptina significativamente más alta que los niños. La leptina mostró una correlación positiva con el IMC y la TSH y negativa con la T4L. El análisis de regresión múltiple mostró que tanto la T4L como el IMC, influyeron independientemente sobre la concentración de leptina.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que existe una relación inversa entre hormonas tiroideas y leptina. En los niños menores de 2 años con síndrome de Down no parece haber déficit de leptina ni resistencia a su acción.

Palabras clave: hormonas tiroideas, leptina, niños Down.

ABSTRACT

Objective: Leptin and thyroid hormones regulate energy production rates and body weight. The interaction between leptin and thyroid hormones is controversial. We investigated the relationship of plasma leptin levels to serum free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH) levels in children with Down syndrome and healthy children.

Methods: The study included 36 children under 2 years old with Down syndrome, and 32 healthy children (Control Group). Anthropometry was recorded and blood concentrations of leptin, TSH, FT4 were determined.

Results: All subjects had a normal thyroid function. Leptin levels were not different between Down syndrome and controls, but its concentration was significantly higher in girls than boys. Plasma leptin levels showed a significant negative correlation with FT4 and a positive correlation with body mass index (BMI) and TSH. Multiple regression analysis revealed that both, FT4 and BMI had an independent contribution on plasma leptin levels.

Conclusions: Our results are consistent with an inverse interaction between leptin and thyroid hormones. In Down syndrome children under 2 years old, there was not leptin deficiency or action resistance.

Key words: thyroid hormones, leptin children, Down syndrome.

INTRODUCCIÓN

La leptina, hormona peptídica secretada por el tejido adiposo, es la señal aferente de retroalimentación negativa que regula los depósitos de grasa corporal a través de la disminución en la ingesta de comida y el aumento del gasto energético^{1,2}. Diferentes estudios sugieren que aún cuando el contenido de grasa corporal es el principal regulador de la expresión del gen de la leptina, hormonas como la

insulina, las hormonas esteroideas y las tiroideas también modifican los niveles de leptina^{3,4}. Las hormonas tiroideas (HT) son las principales reguladoras de la homeostasis energética. Las alteraciones en la función tiroidea se asocian con cambios en el peso corporal y en el metabolismo energético. En el hipertiroidismo aumenta la termogénesis y el metabolismo basal, mientras que en el hipotiroidismo ocurre lo contrario. Las HT y la

Dirigir correspondencia a:

Arata-Bellabarba Gabriela. Profesor Titular-ULA, Apartado 42, Mérida-Venezuela. Tele-Fax 074-710436. e-mail: arabella@icnet.com.ve

leptina tienen algunos efectos similares sobre la homeostasis corporal. Las HT regulan la termogénesis a través de las proteínas desacoplantes mitocondriales (UCPs); la leptina incrementa los niveles de UCPs en el músculo y en el tejido adiposo⁵. Esto sugiere que ambas hormonas pueden ejercer un importante rol en la regulación de la homeostasis corporal actuando a través de una vía efectora común⁶. En humanos, la influencia de las HT sobre la leptina ha sido investigada principalmente en adultos y los resultados obtenidos son contradictorios^{7,8}. De igual forma, algunos estudios recientes, realizados en niños, no son concluyentes: unos sugieren que las HT ejercen un control inhibitorio sobre la secreción de leptina⁹, otros sugieren que las HT no tienen un rol importante en el control de la secreción de leptina¹⁰. En pacientes con síndrome de Down, alteración cromosómica caracterizada por una mayor frecuencia de obesidad, así como de disfunción tiroidea¹¹, solo se ha reportado que los niveles de leptina son menores que en pacientes con síndrome de Prader-Willi¹², entidad genética caracterizada por obesidad, probablemente secundaria a resistencia a la acción de la leptina. En este trabajo se estudió la relación entre hormonas tiroideas y leptina en niños sanos y con síndrome de Down

MATERIALES Y METODOS

Sujetos:

Se estudiaron 36 niños con síndrome de Down, 14 de sexo masculino y 22 de sexo femenino, provenientes del Estado Mérida referidos al Centro de Desarrollo Infantil (CDI) para su evaluación. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 1 y 24 meses. El diagnóstico clínico del síndrome fue confirmado con el estudio cromosómico, todos los niños tenían trisomía 21. Como grupo control se estudiaron 32 niños sanos, 15 de sexo masculino y 17 de sexo femenino. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro y la participación de los niños fue aceptado por sus representantes.

Protocolo:

En la mañana del estudio los niños fueron pesados, tallados y evaluados clínicamente. Luego se obtuvo una muestra de sangre venosa, para realizar las determinaciones hormonales. Después de la centrifugación de la muestra, el suero o el plasma se almacenaron a -70°C hasta su procesamiento.

Métodos:

La concentración de tirotrópina (TSH) y de tiroxina libre (T4L) se cuantificó por inmunofluorescencia

utilizando kits comerciales de Wallac Oy, Turku, Finland. El coeficiente de variación (CV) intra e interensayo fue del 5% y del 7% respectivamente. El límite de detección para la TSH fue de 0,03 uU/mL y de 0,16 ng/dL para la T4L. La cuantificación de leptina se realizó por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) con un estuche comercial de Diagnostic Systems Laboratories Inc. (Texas-USA). El coeficiente de variación (CV) intraensayo e interensayo fue del 5% y del 6,6% respectivamente.

Análisis Estadístico:

Los resultados se presentan en promedio \pm el error estándar de la media. Las variables presentaron una distribución normal. Para determinar las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba *t de Student* no pareada. Se practicaron el análisis de regresión lineal simple y el múltiple, para establecer las correlaciones entre las variables estudiadas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las variables antropométricas y hormonales, se presentan en la tabla I discriminadas por sexo. En ambos grupos, niños controles y con síndrome de Down, la edad, el peso, la talla y el índice de masa corporal fueron similares entre sí; en ambos grupos las niñas, presentaron una concentración de leptina significativamente más alta que en los niños. Tanto en los niños como en las niñas con síndrome de Down, las concentraciones de leptina no fueron diferentes a las obtenidas en los controles. Las concentraciones de TSH y T4L estuvieron dentro del rango normal, sin diferencias entre los grupos.

En el análisis de regresión simple, realizado tanto en los niños sanos como en los niños con síndrome de Down, se obtuvo una correlación lineal positiva entre la concentración plasmática de leptina y el peso ($r=0,37$; $p<0,05$ en sanos; $r=0,45$; $p<0,05$ en Down) y el IMC ($r=0,29$; $p<0,05$ en sanos; $r=0,35$; $p<0,05$ en Down); también se obtuvo una correlación positiva con la TSH ($r=0,415$; $p<0,05$ en sanos; $r=0,437$; $p<0,05$ en Down). Como se puede observar en la Figura 1, el grupo total también mostró una correlación positiva entre la leptina y el peso y una correlación negativa entre la leptina y la concentración de T4L. El análisis de regresión múltiple indicó que tanto la T4L como el IMC pero no la TSH influyeron independientemente sobre la concentración de leptina (Tabla II).

Tabla I. Variables antropométricas y hormonales en niñas y niños con síndrome de Down (SD) y controles (C). Promedio \pm error estándar.

		EDAD (mes)	PESO (Kg)	TALLA (m)	IMC ^a (Kg/m ²)	LEPTINA (ng/mL)	T4L (ng/dL)	TSH (μ UI/mL)
Niñas	SD	7,31 \pm 1,68	5,52 \pm 0,55	0,60 \pm 0,02	14,63 \pm 0,90	7,59* \pm 0,98	1,04 \pm 0,04	3,28 \pm 0,38
	C	5,52 \pm 1,31	6,31 \pm 0,46	0,61 \pm 0,02	16,80 \pm 0,65	9,20** \pm 1,11	0,99 \pm 0,03	3,97 \pm 0,29
Niños	SD	6,42 \pm 2,13	5,16 \pm 0,59	0,57 \pm 0,02	14,63 \pm 0,90	3,27 \pm 0,67	1,06 \pm 0,08	3,52 \pm 0,46
	C	5,93 \pm 1,56	6,09 \pm 0,69	0,61 \pm 0,03	16,15 \pm 0,94	3,79 \pm 0,50	1,01 \pm 0,03	3,99 \pm 0,95

a: Índice de Masa Corporal

* $p < 0,01$, niñas vs niños con SD

** $p < 0,0001$, niñas vs niños controles

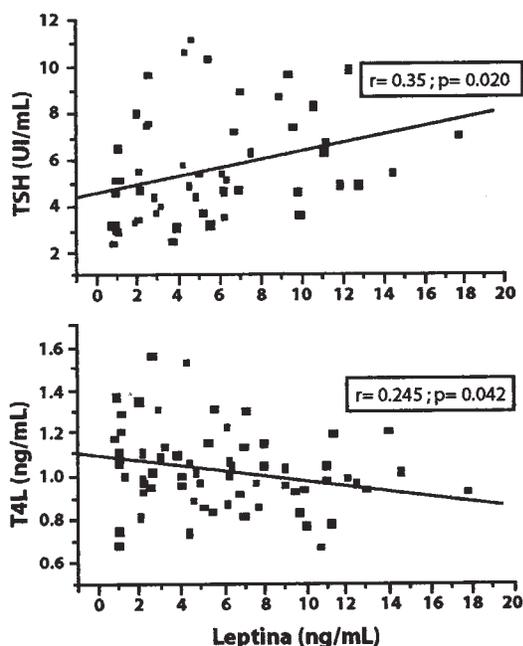


Figura 1. Correlaciones entre la concentración plasmática de leptina y las concentraciones de tiroxina libre y de TSH en todos los niños.

Tabla II. Análisis de regresión múltiple.

Modelo de regresión	R	Significancia
1	0.563	0.0001
T4L	-0.407	0.008
IMC	0.304	0.001

Variable dependiente: leptina

Variables independientes: T4L e IMC

DISCUSIÓN

Numerosos estudios realizados en niños, adolescentes y adultos sanos han puesto de manifiesto que la grasa corporal es el factor determinante de la leptina circulante. Al igual que lo reportado por otros autores en niños sanos^{3,4,13}, en este trabajo se evidencia que en los niños con síndrome de Down la concentración de leptina también se correlacionó positivamente con el peso y con el IMC. Cento y cols.¹² reportaron que en

mujeres con síndrome de Prader-Willi, la concentración de leptina es muy alta comparada con mujeres con síndrome de Down, lo cual permite sugerir que la obesidad en las mujeres con esta patología podría ser debida a una resistencia a la acción de la leptina, mientras que en las pacientes con síndrome de Down, éste no sería el mecanismo etiopatogénico. En nuestro estudio, realizado en niños menores de dos años, la concentración de leptina y el peso no fueron diferentes entre los controles y aquellos con el síndrome de Down, lo cual refuerza el concepto de que la obesidad observada en los adultos con síndrome de Down no es debida ni a un déficit de leptina ni a una falta de acción de la misma.

Entre hombres y mujeres, una clara diferencia en la concentración de leptina ha sido demostrada. En las mujeres los niveles de leptina son mas altos que en los hombres aun después de ajustar en función del IMC y esta diferencia también se ha observado en los niños y en los adolescentes. La menor concentración observada en los hombres ha sido principalmente atribuida al efecto inhibitorio de los andrógenos sobre la producción de leptina a nivel del tejido adiposo^{13,14}. Nuestros resultados claramente demuestran que tanto en niños sanos como en niños con síndrome de Down, la concentración de leptina en relación con el sexo, mantiene la diferencia observada en los niños sanos. De este trabajo, también se desprende que en niños, con y sin el síndrome de Down, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides esta relacionada con la concentración plasmática de leptina. Blennemann y cols.¹⁵, refieren que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, conjuntamente con el sistema nervioso central regulan el metabolismo del tejido adiposo: en condiciones de ayuno o de desnutrición, la actividad del eje se atenúa con la consecuente reducción del gasto energético. La secreción de leptina también disminuye, lo cual sugiere que este eje hipotálamo hipófisis tiroides y la leptina responden similarmente¹⁶. La controversia está en definir cómo es la interacción entre ambos, y si la alteración en uno de ellos afecta al otro sistema. Estudios

experimentales han demostrado que la administración de tiroxina o de triyodotironina suprimen la secreción de leptina¹⁷. En adultos hipotiroideos, se ha reportado que los niveles de leptina están aumentados y que la administración de hormonas tiroideas reduce los niveles de leptina⁷. En nuestro estudio, los niños no presentaron disfunción tiroidea, y en estas condiciones, también se obtuvo una relación inversa entre la concentración de tiroxina y la producción de leptina. Es bien conocido que tanto en humanos como en roedores, la concentración de leptina se correlaciona positivamente con el peso corporal y con la masa de tejido adiposo^{1,3,4}. Obermayer-Pietsch y cols.¹⁸, han reportado que un año después de tratamiento de pacientes hipertiroideos, la concentración de leptina, previamente disminuida, se normalizó junto con la normalización en el peso corporal; nuestros hallazgos indican que tanto el índice de masa corporal como la concentración de tiroxina pueden regular en forma independiente la concentración de leptina.

Podemos concluir que: a.-En niños eutiroideos con síndrome de Down y en niños sanos menores de 2 años de edad, la concentración plasmática de leptina esta inversamente relacionada con la concentración de tiroxina libre y directamente relacionada con el índice de masa corporal. b.-En los niños menores de 2 años con síndrome de Down no parece haber déficit de leptina ni resistencia a su acción.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Campfield, L., and Smith, F. Overview: Neurobiology of OB protein leptin. *Proc Nutr Soc* 1998;57:429-440.
2. Hallaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
3. Dagogo-Jack S. Regulation and posible significance of leptin in humans : leptin in health and disease. *Diabetes Rev* 1999;1:23-38.
4. Wauters M, Considine R V, Van Gaal L F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European J Endocrinol* 2000;143:293-311.
5. Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N, Leptin increases uncoupling protein expresión and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997;273:E226-230.
6. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid-axis. *Horm Metab Res* 1998;30:231-235.
7. Pinkey JH, Goodrick SJ, Katz JR, Lightman SL, Coppack SW, Medbak S, Mohamed-Ali V. Thyroid and sympathetic influences on plasma leptin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S165-166.
8. Kristensen K, Pedersen SB, Langdahl BL, Richelsen B. Regulation of leptin by thyroid hormone in humans: studies in vivo and in vitro. *Metabolism* 1999;48:1603-1607.
9. Ghizzoni, L, Mastirakos G, Ziveri M, Furlini M, Solazzi A, Vottero A. Interactions of leptin and thyrotropin 24-hour secretory profiles in short normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2065-2072.
10. Asami T, Ciomarten T, Uchiyama M. Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children. *Pediatr Int* 2000;42:293-295.
11. Jimenez -López V, Arias A, Bellabarba-Arata G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. *Invest Clín* 2001;42:123-130.
12. Cento RM, Proto C, Spada RS, Ragusa L, Reitano S, Napolitano V, Lanzone A. Serum leptin concentrations in obese women with Down síndrome and Prader Willi síndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:36-41.
13. Clayton P E, Gil MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1977;727-733.
14. Blum W, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel N, Muller J. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-2910.
15. Blennemann B, Leahy P, Kim TS, Freake HC. Tissue specific regulation of lipogenic mRNA, by thyroid hormone. *Mol Cell Edocrinol* 1995;110:1-8.
16. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res* 1998;30:231-235.
17. Escobar-Morreale, HF, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997;138:4485-4488.
18. Obermayer-Pietsch BM, Fruhauf GE, Lipp RW, Sendlhofer G, Pieber TH. Dissociation of leptin and body weight in hyperthyroid patients after radioiodine treatment. *In J Obes Relat Metab Disord* 2001;1:115-120.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el soporte económico del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyecto M-630-99-07 y del proyecto del CONICIT - F218.