

LEPTINA Y HORMONAS TIROIDEAS EN NIÑAS CON DIFERENTES DIAGNÓSTICOS NUTRICIONALES Y SU RELACIÓN CON LA MENÁRQUIA*.

Gladys Marín de López, Ziomar López, Walter Bishop, Zarela Molina Viana, Leonor Hernández Yánez.

Laboratorio de Investigaciones Hormonales, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. marin@ula.ve.

* Trabajo galardonado con el premio “Miguel Ruiz Guía”, otorgado por la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo al mejor trabajo científico presentado en el IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, celebrado en Caracas en mayo del 2004.

Resumen

Un incremento en la secreción de la Hormona Hipotálamica Liberadora de Gonadotropinas Hipofisiarias (GnRH) es necesario para el inicio de la pubertad. Distintos factores se han relacionado con este evento, entre estos los nutricionales. La Leptina y las hormonas tiroideas regulan el metabolismo energético y el peso corporal. El objetivo de esta investigación fue estudiar la secreción de Leptina y la función tiroidea en niñas pre y postmenárquicas con diferentes diagnósticos nutricionales. A 261 niñas se les realizó evaluación nutricional antropométrica. Se les estimó el Área Grasa y se les determinaron los niveles séricos de Leptina, Hormona Estimulante del Tiroides (TSH), Triyodotironina (T3) y Tiroxina (T4) Libre. Las niñas se distribuyeron de acuerdo con la aparición de la menarquia y el diagnóstico nutricional (DXN). El mayor porcentaje de niñas con menarquia se observó en aquellas que tenían un DXN sobre la norma (grupo III). Los niveles más altos de Leptina y de Área Grasa se detectaron en las niñas con DXN sobre la norma, independientemente de la aparición de la menarquia. La producción de Leptina por Área Grasa fue mayor en las postmenárquicas con peso sobre la norma. Los niveles séricos de TSH al igual que los de T3 Libre fueron mayores en las niñas premenárquicas y en aquellas con DXN sobre la norma. Se discute que los cambios observados en los niveles séricos de Leptina, así como en los de TSH y T3 Libre, además de estar relacionados a la grasa corporal, pudieran estar vinculados con la maduración sexual y por ende con la aparición de la menarquia.

Palabras clave: Menarquia, pubertad, área grasa, Leptina, tiroides, TSH, T3 Libre.

Abstract

Leptin and thyroid hormones in girls with different nutritional diagnosis and their relationship with menarche.

An increment in the secretion of the Hypothalamic Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) is necessary for the beginning of puberty. Different factors have been related with this event, among these, the nutritional ones. The Leptin and the thyroid hormones regulate metabolism and corporal weight. The objective of this investigation was to study the secretion of Leptin and the thyroid function in pre and postmenarcheal girls with different nutritional diagnosis. Nutritional and anthropometric evaluation of 261 (6 – 14 years old) girls as well as quantification of fatty area, serum levels of Leptin, Thyroid Stimulating Hormone (TSH), Free Triyodotironine (FT3) and Free Tiroxine (FT4) was done. They were distributed according to the appearance of the menarche and nutritional diagnosis (NDX). The highest percentage of girls with menarche was observed in overweight girls. Also the highest serum Leptin levels and Fatty Area were detected in overweight girls. The production of Leptin in relation to Fatty Area was higher in the postmenarcheal overweight girls. The changes observed in the serum Leptin, TSH and FT3, in overweight pre and postmenarcheal girls and it possible relation with sexual maturation and menarche are discussed.

Key words: Menarche, puberty, fatty area, Leptin, thyroid, TSH, FT3.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es el periodo que transcurre entre la niñez y el inicio de la edad adulta y al final de la cual se alcanza la función reproductora (Teresawa y Fernández 2001). Durante el periodo de la pubertad aparecen los caracteres sexuales secundarios, hay un brote en el crecimiento corporal y ocurren cambios funcionales y somáticos que se interpretan como

signos de maduración sexual. Así aparece el vello púbico y axilar debido al efecto de los andrógenos suprarrenales y de ahí que este hecho se conozca como adrenarquia y se observa generalmente entre los 8 a 10 años de edad; además, en las niñas, comienza el desarrollo de la glándula mamaria, gracias a los efectos de los estrógenos ováricos (gonadarquia) y, subsecuentemente alrededor de los 11-13 años,

aparece el primer sangrado menstrual o menarquia, consecuencia de un incremento en las concentraciones de estradiol (Herman et al. 1997). Los cambios somáticos que ocurren alrededor de la pubertad permiten clasificar el desarrollo sexual en diferentes estadios (Marshall y Tanner 1969).

La serie de eventos endocrinos que caracterizan a la pubertad se originan en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. En el humano el comienzo de la pubertad es marcado por un incremento en la amplitud de los pulsos de la Hormona Luteinizante (LH), gonadotropina producida y secretada por la adenohipófisis, indicador indirecto del incremento en la amplitud de los pulsos de la Neurohormona Hipotálmica Liberadora de las Gonadotropinas Hipofisiarias (GnRH) (Grumbach 2002). Este hecho parece ser un requisito indispensable para el inicio de la pubertad (Ebling y Cronin 2000). Así, los cambios en la secreción de la GnRH conducen a un aumento en la secreción de la LH y de la otra gonadotropina adenohipofisiaria, la Hormona Folículo Estimulante (FSH), quienes son responsables de la elevación de los esteroides sexuales, particularmente en la hembra del estradiol (Ojeda 2000).

Distintos factores se han involucrado en el incremento particular de la GnRH, necesario para el inicio de la pubertad (Terasawa y Fernández 2001) y, en este sentido, el estado nutricional se ha relacionado con la aparición de la menarquia, un indicador en la niña de la pubertad. A este respecto Kennedy (1953), propuso que la ingesta de alimentos y el peso corporal estaban involucrados en el inicio de la pubertad y postulo que el comienzo de la pubertad se correlacionaba más con el peso corporal que con la edad cronológica. Por otro lado, Frisch (1980) mostró evidencias que tanto la menarquia como la continuidad de los ciclos ovulatorios dependían de un peso mínimo para la estatura. En apoyo a estos hallazgos se ha observado que en condiciones de bajo peso la pubertad se retrasa o los ciclos ovulatorios se interrumpen (Cheha 2000).

A la hormona Leptina, producida por el tejido adiposo, además de sus efectos sobre el peso corporal (Wauters et al. 2000) también se le adjudica un rol en la función reproductiva (Baldelli et al. 2002). Su deficiencia, debido a mutaciones en los genes que codifican para esta hormona o sus receptores, resulta en un síndrome de obesidad acompañado de hipogonadismo hipogonadotrópico (Faroogi et al. 2002) y que tanto en ratones (Ahima et al. 1997) como en humanos (Savoye et al. 2002) el tratamiento con Leptina resulta en un apropiado alcance de la pubertad. Por otro lado, se ha reportado que sus concentraciones séricas, en un momento previo de la

pubertad, alcanzan un determinado umbral, que de algún modo podría ser una señal al sistema nervioso de que el cuerpo está apto para la función sexual (Mann y Plant 2002). Algunos investigadores han detectado, en niñas, ese incremento pre puberal en los niveles séricos de Leptina previo al aumento en la secreción de gonadotropinas hipofisiarias y del estradiol (García et al. 1997). Además se observa que ella, de una manera directa, como se ha evidenciado *in vitro* (Magni et al. 1999) e *in vivo* (Watanobe 2002) o indirectamente, interaccionando con otras moléculas (Ebling y Cronin 2000), puede estimular la secreción de la GnRH.

La velocidad de producción de la Leptina está relacionada fundamentalmente con la adiposidad (Jequier 2002), pero la variabilidad inter-individual de la concentración de Leptina independiente de la grasa, sugiere la participación de otros factores en la regulación de sus niveles séricos y entre éstas distintas hormonas se han mencionado las hormonas tiroideas (Ahima y Flier 2000). A este respecto en animales de experimentación las hormonas tiroideas parecen ejercer una influencia negativa sobre las concentraciones séricas de esta hormona (Escobar et al. 1997). Sin embargo, los reportes en sujetos sanos así como en pacientes hipo o hipertiroideos muestran resultados contradictorios (Dieckman et al. 1998; Asami et al. 2001; Matsubara et al. 2000; Simo et al. 2000; Gómez et al. 2002; Hsieh et al. 2002).

El estado tiroideo afecta la homeostasis energética y de ahí que es usual observar disturbios en el peso corporal y en el índice de masa corporal (IMC) en pacientes con alteraciones en los niveles séricos de hormonas tiroideas (Freake y Oppenheimer 1995), pero además de esta función, resultados de estudios experimentales y clínicos muestran evidencias que las hormonas tiroideas participan en la regulación de las funciones reproductivas (Weber et al. 2003). De hecho, en pacientes con enfermedad tiroidea se han observado disfunciones en el eje reproductivo, no sólo en adultos (Doufas y Mastorakos 2000) sino también en niñas en quienes se ve afectado el proceso puberal (Asami et al. 2001; Asteria et al. 2001). Con relación a esto último, algunos investigadores no han encontrado asociación entre hormonas tiroideas y desarrollo sexual (Elmlinger y col., 2001), mientras que otros autores han observado en niñas sanas, que el patrón de la concentración sérica de la Hormona Estimulante del Tiroides (TSH) así como el de las hormonas tiroideas se modifica antes y durante la pubertad (Penny y col., 1983; Dunger y col., 1990). Las hormonas tiroideas son consideradas las principales reguladoras de la homeostasis energética, y al igual que la Leptina, parecen ser requeridas para

el buen funcionamiento del eje reproductivo. Estas hormonas además son reguladoras del peso corporal, un factor vinculado con el comienzo de la pubertad. En este trabajo se investigan los niveles séricos de Leptina, hormonas tiroideas y su relación con la menarquia, en niñas con diferentes estados nutricionales.

METODOLOGÍA

Se estudiaron 261 niñas sanas, procedentes de Instituciones Educativas del casco urbano de la ciudad de Mérida, con edades comprendidas entre los 6-14 años. Previo consentimiento de sus representantes, se les practicó un examen clínico y de acuerdo a la aparición de la menarquia fueron clasificadas en premenárquicas y postmenárquicas. A todas ellas se les extrajo, en ayunas, una muestra de sangre venosa, la cual fue centrifugada y el suero obtenido, fraccionado en diferentes alícuotas, fue mantenido a -20 grados C hasta el momento de las determinaciones hormonales. Se les realizó una evaluación nutricional antropométrica cuantificando los siguientes parámetros: Edad, Peso corporal (Pc), Talla (T), circunferencia del brazo (CB) y el pliegue cutáneo tríceps (PTr) los cuales permitieron calcular el IMC (Pc/T^2) y estimar el Área Grasa (AG) por la fórmula de Frisancho (1993). $Ag (cm^2) = PTr (CB) / 2 - II (PTr 2) / 4$. Se calculó el cociente Leptina/ Área Grasa. El diagnóstico nutricional se hizo de acuerdo a patrones de referencia nacional (Landaeta et al. 1989), los cuales toman en cuenta el índice de masa corporal para el sexo y la edad y de esta manera se clasificó la muestra en: bajo la norma (grupo I), aquellas niñas deficientes de peso; en la norma (grupo II), aquellas niñas con peso adecuado y sobre la norma (grupo III), aquellas niñas con exceso de peso, tanto obesas como con sobrepeso.

Las concentraciones de Leptina fueron determinadas por ensayo inmunoradiométrico (IRMA), utilizando material comercial de la casa Diagnostic Systems Laboratories, INC, Texas, USA y la TSH, T4 Libre y T3 Libre por inmunorradioensayo (RIA), utilizando productos de la casa comercial Diagnostic Products Corporation (DPC).

Los resultados obtenidos de las distintas variables estudiadas en las 261 niñas con edades comprendidas entre 6-14 años, se presentan agrupando a las niñas según su DXN y su condición de pre o postmenárquicas. Además, en algunos casos, se presentan resultados sólo de las niñas perimenárquicas (11-13 años de edad) y agrupadas igualmente de acuerdo a su DXN y la aparición o no de la menarquia.

Para cada grupo la información fue resumida en promedio +/- error estándar de la media. La comparación entre las distintas categorías de DXN se realizó con el Análisis de Varianza de una entrada (ANOVA). Para la comparación entre grupos se utilizó la t de Student, para datos no apareados. La correlación entre algunas variables se realizó utilizando un Análisis de Regresión Lineal Simple. La significancia estadística se aceptó cuando los valores de la probabilidad (p) fueron iguales o menores a 0,05. El programa estadístico empleado fue el Microcal Origin 5.0.

RESULTADOS

En 197 niñas de las 261 la menarquia no se había presentado y sus edades estaban comprendidas entre 6-13 años, mientras que las 64 restantes ya eran postmenárquicas y sus edades oscilaban entre los 10 y 14 años. De las 261 niñas estudiadas 102 de ellas se encontraban entre los 11-13 años, de las cuales 53 eran premenárquicas y en las otras 64 ya la menarquia había ocurrido.

Tabla 1. Diagnóstico nutricional y menarquia en niñas de 11 a 13 años.

Diagnóstico Nutricional. Grupo (n)	%	Edad (años) X +/- ES	MENARQUIA (n)			
			NO		SÍ	
			No.	%	No.	%
I (7)	6.86	12.46 +/- 0,38	6	86	1	14
II (77)	75.49	12.21 +/- 0,08	43	56	34	44
III (18)	17.65	12.46 +/- 0,20	4	23	14	77
Total (102)	100		53	52	49	48

De las 261 niñas 19 (7,27%) tenían diagnóstico nutricional bajo la norma, es decir estaban deficientes de peso; de ellas 18 eran premenárquicas y sólo una era postmenárquica (5%). Con diagnóstico nutricional normal (grupo II) había 199 niñas, de las cuales 153 eran premenárquicas y 46 postmenárquicas (23 %). En 43 niñas el diagnóstico nutricional era sobre la norma y de ellas 26 no habían visto su menarquia, en cambio las otras 17 eran postmenárquicas (39 %). En la tabla 1 se muestra que de las 102 niñas, con edades entre los 11-13 años, 7 tenían un diagnóstico nutricional bajo la norma y una sola de ella había visto su menarquia (14 %). Setenta y siete niñas tenían como diagnóstico nutricional normo peso, de las cuales 34 eran postmenárquicas (44 %). Con diagnóstico nutricional sobre la norma había 18 niñas, de las cuales sólo en 4 (23 %) no se había presentado

la menarquia, es decir 77 % de las niñas con DXN sobre la norma eran postmenárquicas.

Tabla 2. Análisis de Regresión entre Edad, IMC y Área Grasa con los niveles séricos de Leptina en niñas Pre y Postmenárquicas, de 6-14 años de edad.

Variable Independiente	Premenárquicas (197)		Postmenárquicas (64)	
	Coefficiente de Correlación	Significancia Estadística	Coefficiente de Correlación	Significancia Estadística
Edad	0.46	P<0,00003	0,02	NS
IMC	0.51	P<0,0001	0,55	0,0001
Área Grasa	0.65	P<0,0001	0,80	0,0001

Variable dependiente: niveles séricos de Leptina.

En las niñas premenárquicas de 6-14 años, los niveles séricos de Leptina se correlacionaron positivamente con las tres variables independientes, alcanzando en todos los casos una significancia estadística igual o superior a $p < 0,0001$. En las postmenárquicas los niveles séricos de Leptina no se correlacionaron con la Edad (Tabla 2).

Tabla 3. Análisis de Regresión entre Edad, IMC y Área Grasa con los niveles séricos de Leptina en niñas de 6-14 años de edad, con diferente diagnóstico nutricional.

Variable Independiente	DIAGNOSTICO NUTRICIONAL Grupo (n)		
	I (19)	II (199)	III (43)
	Coefficiente de Correlación		Significancia Estadística
Edad	0,04 (NS)	0,48 ($p < 0,0001$)	0,63 ($p < 0,0001$)
IMC	0,03 (NS)	0,63 ($p < 0,0001$)	0,42 ($p < 0,005$)
Área Grasa	0,48 (NS)	0,66 ($p < 0,0001$)	0,82 ($p < 0,00001$)

Variable dependiente: niveles séricos de Leptina.

Al tomarse en cuenta al diagnóstico nutricional en las niñas de 6-14 años de bajo peso, no se observó ninguna correlación entre los niveles séricos de Leptina y las distintas variables independientes. Mientras que en aquellas niñas con normo o sobrepeso, hubo una correlación positiva con la Edad ($p < 0,0001$). También los niveles séricos de Leptina se correlacionaron positivamente con el IMC en las niñas con normo peso ($p < 0,0001$) y con sobrepeso ($p < 0,005$). Igualmente se observó que a mayor Área

Grasa los niveles séricos de Leptina eran más altos, tanto en las niñas con normo peso ($p < 0,0001$), como en aquellas con sobrepeso ($p < 0,00001$) (Tabla 3).

Cuando se analizan por separado los resultados obtenidos de las niñas perimenárquicas (11-13 años), los niveles séricos de Leptina, independientemente del diagnóstico nutricional, no se correlacionaron con la Edad., pero si con el IMC ($p < 0,0001$) y con el Área Grasa (normo peso, $p < 0,001$ y sobre la norma, $p < 0,00005$) (Tabla 4). En este análisis no se consideró el grupo con diagnóstico nutricional bajo la norma debido a que el número era de sólo siete niñas.

Tabla 4. Análisis de Regresión entre Edad, IMC Área Grasa con los niveles séricos de Leptina en niñas de 11-13 años de edad, con diferente diagnóstico nutricional.

Variable Independiente	DIAGNOSTICO NUTRICIONAL Grupo (n)	
	II (77)	III (18)
	Coefficiente de Correlación	Significancia Estadística
Edad	0,11 (NS)	0,018 (NS)
IMC	0,45 (0,0001)	0,85 ($p < 0,0001$)
Área Grasa	0,50 (0,001)	0,73 ($p < 0,00005$)

Variable dependiente: niveles séricos de Leptina.

Área Grasa y Niveles séricos hormonales (Leptina, TSH, T3 y T4 Libre) en niñas pre y postmenárquicas con igual diagnóstico nutricional.

En esta sección sólo se comparan las niñas pre y postmenárquicas con diagnóstico nutricional en la norma y sobre la norma (grupo II y III) debido a que sólo a una niña con diagnóstico nutricional bajo la norma (grupo I) era postmenárquica.

El Área Grasa y los niveles séricos de Leptina, en las niñas premenárquicas fueron significativamente menores que en las niñas postmenárquicas, tanto en aquellas del grupo II ($p < 0,000001$ y $0,00003$, respectivamente) como en las del grupo III ($p < 0,00005$ y $0,00003$, respectivamente). El cociente Leptina/ Área Grasa en las niñas con normo peso fue similar mientras que, en las niñas postmenárquicas con diagnóstico nutricional sobre la norma este cociente fue mayor ($p < 0,002$) que en las niñas premenárquicas (Fig.1).

Los niveles séricos de TSH fueron significativamente más altos ($p < 0,00005$) en las niñas premenárquicas del grupo II, en comparación con aquellas niñas postmenárquicas de igual condición nutricional. En

cambio en las niñas con DXN sobre la norma los niveles séricos de TSH fueron muy similares entre las pre y postmenárquicas. En estos dos últimos grupos los valores de los niveles séricos de TSH fueron muy similares a los de las niñas premenárquicas con normo peso. En las niñas premenárquicas los niveles séricos de T4 libre fueron mas altos ($p < 0,02$) en aquellas con diagnóstico nutricional sobre la norma, mientras que los niveles de T3 libre fueron mayores ($p < 0,0001$) en las premenárquicas con normo peso. El aumento en las concentraciones séricas de estas hormonas (T4, T3, TSH) se encontraba dentro del rango de la normalidad (Fig 2).

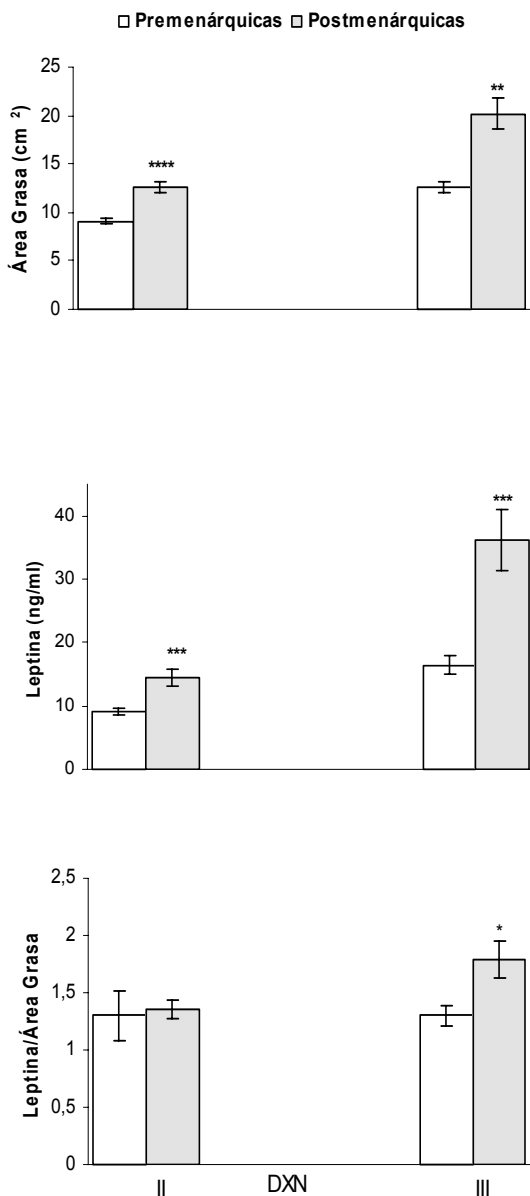


Figura 1. Área Grasa, Niveles Séricos de Leptina y Cociente Leptina/Área Grasa en niñas pre y post

menárquicas de 6-14 años, con igual Diagnóstico Nutricional. * $p < 0,002$ *** $p < 0,00003$ ** $p < 0,00005$ **** $p < 0,000001$

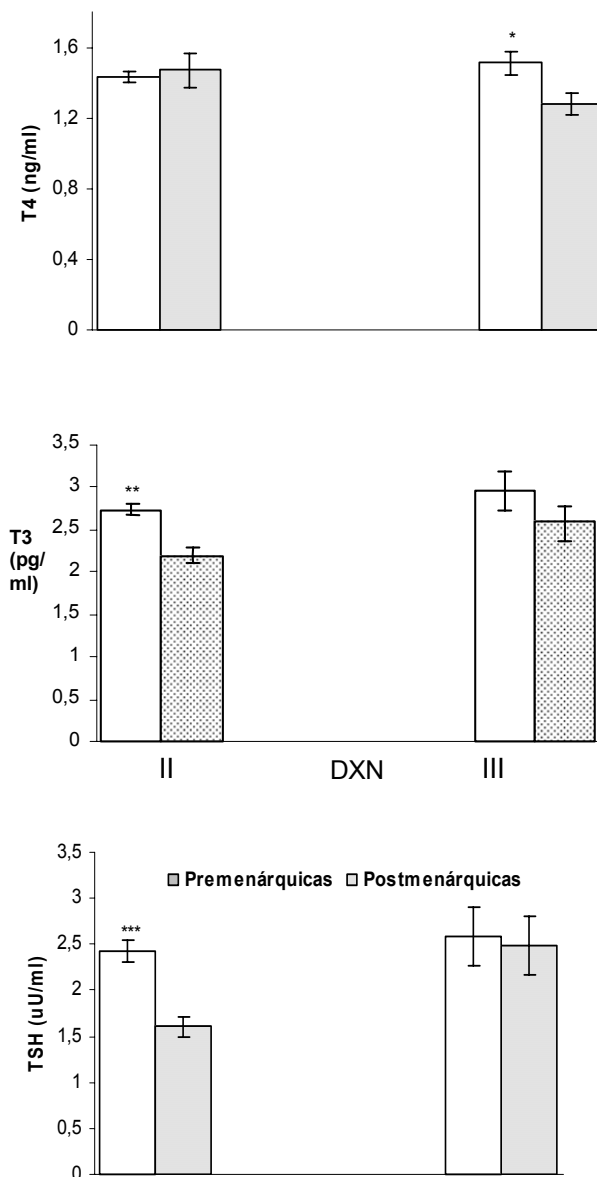


Figura 2. Niveles séricos de TSH, T4L, T3L en niñas pre y post menárquicas de 6 - 14 años, con igual diagnóstico nutricional. * $p < 0,02$. ** $p < 0,0001$. *** $p < 0,00005$.

DISCUSIÓN

Los presentes resultados corroboran los reportes de otros investigadores en relación a la correlación positiva observada entre los niveles séricos de Leptina y la Edad (Brandao et al. 2003), así como también con el IMC (Hirose et al. 2001). De igual

modo, como era de esperarse (SEEDO 2000), los niveles séricos de esta hormona se correlacionaron positivamente con el Área Grasa. Más aún, se observó que cuando se toma en cuenta el diagnóstico nutricional, independiente de la aparición de la menarquia, las niñas con mayor diagnóstico nutricional y con cifras más altas de Área Grasa, tenían concentraciones de Leptina más elevadas. En concordancia con esto último se ha reportado un paralelismo entre la grasa corporal y los niveles plasmáticos de Leptina, detectándose así altos niveles de esta hormona en situaciones de incremento de grasa corporal (Ahmed et al. 2001).

Si bien es cierto que, al analizar en conjunto los resultados obtenidos en las 261 niñas, se observó correlación positiva entre los niveles séricos de Leptina y la Edad, cuando se tomó en cuenta la presencia o no de la menarquia, en las niñas postmenárquicas no se evidenció correlación entre estas dos variables. Este hecho pudiera estar en relación con la limitación en el rango de edad, dado que la falta de correlación entre los niveles séricos de Leptina y Edad se evidenció también cuando sólo se tomó en cuenta los resultados obtenidos en el grupo de niñas de 11-13 años (perimenárquicas). Algunos investigadores (Mann et al. 2003) han postulado que los cambios en los niveles séricos de Leptina asociados con la edad, están más en función de las concentraciones periféricas biodisponibles de esta hormona que de las concentraciones totales. En este estudio se cuantificaron las concentraciones séricas totales de Leptina, es decir no se midieron los niveles séricos de la hormona libre.

También es interesante destacar que en las niñas con diagnóstico nutricional bajo la norma, es decir aquellas que tenían un peso corporal bajo para su edad, talla y sexo, los niveles séricos de Leptina no se correlacionaron con ninguna de las tres variables independientes analizadas (Edad, IMC y Área Grasa). Como se ha señalado anteriormente los niveles séricos de Leptina aumentaron en función del IMC, sin embargo, cuando se tomó en cuenta el diagnóstico nutricional, que involucra el peso corporal, pero en relación con la edad y el sexo, esa correlación no se evidenció, en este subgrupo de niñas. Tal vez este hecho se deba, en parte, a que en estas niñas con bajo peso la grasa subcutánea esté disminuida y como se ha señalado (Sudi y col., 2001) éste componente del tejido adiposo es una fuente importante de producción de Leptina. Es oportuno señalar que algunos investigadores (Pulzer et al. 2001) han cuestionado el grado de sensibilidad del IMC, como predictor de las concentraciones séricas de Leptina y han sugerido que, en su lugar, se use la sumatoria de los pliegues

cutáneos como parámetro evaluador más sensible, en niños y adolescentes.

En este estudio, la edad promedio de los tres grupos con diferente estado nutricional fue similar, pero el mayor porcentaje de niñas postmenárquicas se observó en aquellas que presentaban un diagnóstico nutricional sobre la norma, tanto si el análisis tomaba en cuenta la totalidad de las niñas (39,5 %) o si se observaba el hecho en aquellas niñas con edades entre los 11-13 años (77,7%). Este hallazgo pudiera interpretarse como evidencia de que, la aparición de la menarquia estaría relacionada con determinada cantidad de grasa necesaria para alcanzar la maduración sexual, tal como fue propuesto inicialmente por Frisch (1980). Posteriormente otros autores (Berkey et al. 2000) reportaron que la edad de la menarquia se adelanta en niñas que consumen dieta rica en grasa. De tal manera entonces que la maduración sexual requerida para la reproducción, al ser un proceso que requiere de un gasto energético especial, estaría bajo un control metabólico, donde la grasa corporal sería un elemento fundamental, como ha sido sugerido por algunos investigadores (Schneider et al. 2000).

En la presente investigación se detectó que las niñas postmenárquicas con diagnóstico nutricional sobre la norma produjeron más Leptina por Área Grasa. Posiblemente este hecho esté en relación con los esteroides sexuales; dado que a los estrógenos se les ha adjudicado un efecto estimulador sobre la secreción de Leptina, tanto por estudios in vivo (Shimizu et al. 1997) como in vitro (Machinal et al. 2002) y en las niñas púberes se han encontrado niveles de Estradiol más altos que en las prepúberes (Larmore et al. 2002). Más aún, en niñas púberes con signos de estrogenización se han detectado altos niveles de Leptina y una mayor relación Leptina / grasa (Blogowska y Rzepka 2002), lo cual concuerda con los hallazgos del presente estudio.

En cuanto a los resultados del funcionalismo tiroideo llama la atención que cuando el análisis se hace tomando en cuenta la aparición de la menarquia es muy evidente en las niñas premenárquicas niveles séricos más altos de TSH y T3 Libre. A este respecto se ha reportado (Michaud et al. 1991) un incremento en los niveles séricos de TSH, previo al comienzo del desarrollo puberal que luego es seguido por una elevación de los niveles séricos de las hormonas tiroideas. Los reportes presentan variabilidad en cuanto al tiempo preciso de la ocurrencia del incremento pico en la secreción de TSH, reportándose un rango para este evento entre los 8 – 10 años (Ávila y Santana 1987, Michaud et al. 1991, Cooper et al. 1993). Por otro lado, se han reportado también

cambios en el volumen tiroideo, asociados a la maduración sexual (Fleury et al. 2001). Así, se ha observado, en niñas, que el incremento pico del crecimiento de la glándula tiroidea coincide con la aparición de la menarquía. Algunos investigadores (Dunger et al. 1990) han detectado que las hormonas tiroideas circulantes tienen un perfil sexo dependiente durante la fase media y tardía de la pubertad y además en ratas hembras se ha demostrado (Cidowski et al. 1975) que la glándula tiroidea responde a los estrógenos solamente alrededor de la pubertad y que estas hormonas esteroideas incrementan la captación tiroidea de yodo, estimulada por la TSH. Por otro lado, en ratas adultas, se ha observado (Donda et al. 1990) un efecto positivo de los estrógenos, sobre la densidad de los receptores hipofisarios a T3 y a la hormona Hipotalámica Liberadora de Tirotrópina (TRH), así como también un incremento de la actividad de la II 5'α -deiodinasa. Parecería entonces que los cambios en los niveles de estrógenos que ocurren en la perimenarquía (Larmore et al. 2002), de algún modo afectan al funcionalismo del eje hipotálamo-hipófisis tiroidea. Esto pudiera estar de cierta manera relacionado con la demanda energética que requiere la maduración sexual (Schneider et al. 2000). Como es conocido, uno de los más notables efectos de las hormonas tiroideas es el incremento de la velocidad del metabolismo basal y del consumo de oxígeno por la mayoría de los tejidos; siendo ellas en esa forma reguladoras importantes de la homeostasis metabólica (Liu et al. 2003). Ahora bien ese efecto de los estrógenos sobre la homeostasis energética podría ser ejercido no sólo en una forma directa sobre el eje hipotálamo hipófisis tiroidea, sino también en una forma indirecta al favorecer la secreción de Leptina (Machinal et al. 2002).

En este estudio hemos observado que las niñas con diagnóstico nutricional sobre la norma, producen más Leptina por Área Grasa y tienen niveles más altos de TSH, hecho que se hizo significativamente evidente en el subgrupo de 11 – 13 años, cuando se compararon las niñas postmenárquicas con diferentes diagnósticos nutricionales. Estos hallazgos de niveles mayores de TSH, acompañados de altos niveles de Leptina corroboran las observaciones de otros investigadores (Reinehr y Andler 2002) quienes trabajaron con niños obesos y los compararon con otros de su misma edad pero con normopeso. Por otro lado, hay evidencias tanto in vivo (Soane et al. 2000) como in vitro (Ortiga et al. 2002) indicando que la Leptina favorece, actuando a nivel central, la secreción de TSH. A este respecto hay evidencias que la Leptina, de una manera dosis dependiente, controla la expresión del ARNm de la Hormona Liberadora de

pre – pro Tirotrópina (pre – pro – TRH) a nivel del Núcleo Hipotalámico Paraventricular (NPV) (Nillni et al. 2000). Otros hallazgos señalan que la Leptina afecta la secreción del pre – pro TRH interaccionando con otras moléculas. Así se ha demostrado que la Leptina inhibe la secreción del neuropéptido Y (NPY). Los axones terminales de las neuronas productoras de este neuropéptido ubicadas a nivel del núcleo arcuato, hacen sinapsis en el NPV con las neuronas productoras de TRH, inhibiendo su secreción (Nillni et al. 2000). Mas aún se ha planteado que el efecto de la Leptina sobre la secreción de las hormonas tiroideas puede ser mediado a través de la hormona α - Melanocito-Estimulante; esta última tiene un efecto positivo sobre la secreción de TRH (Harris et al. 2001). Es posible que además de su acción a nivel hipotalámico, la Leptina actúe sobre la célula tirotrófica para influir la secreción de TSH. Es oportuno señalar además que en animales de experimentación se han evidenciado receptores a Leptina en las células adenohipofisarias de TSH (Jin et al. 2000). También hay indicios que en animales tratados con Leptina se incrementa la conversión periférica de T4 a T3 (Ortiga et al. 2002). La literatura consultada, en cuanto a maduración sexual se refiere, adjudica a la Leptina y al eje hipotálamo hipófisis tiroidea, acciones que van más allá de su participación en la regulación de la homeostasis energética. Los resultados de esta investigación apoyan este punto de vista, ya que los cambios observados por nosotros en los niveles séricos de Leptina, TSH y T3 Libre vinculados con la grasa corporal, estarían también relacionados con la maduración sexual y por ende con la aparición de la menarquía. En este sentido, es necesario destacar nuevamente que las niñas con sobrepeso tienen junto con un aumento de Leptina un aumento de TSH y de T3 Libre. Probablemente esto explique, en parte, el mayor porcentaje de niñas postmenárquicas en el grupo con diagnóstico nutricional con sobre peso. Es posible entonces que el aumento de Leptina favorezca la aparición de la menarquía al estimular los procesos bioenergéticos necesarios en la pubertad, al favorecer la producción de TSH y la conversión periférica de T4 a T3.

Agradecimientos

Al CDCHT-ULA por financiar esta investigación (M-679-00-07-B).

Al Sr. Rolando Lupi por su asistencia técnica.

REFERENCIAS

Ahima R, Flier J. 2000. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.* 64: 413 – 437.

- Ahima R, Prabakaran D, Mantzoros C et al. 1997. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382: 250 – 255.
- Ahmed M, Ong K, Wats A et al. 2001. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J. Clin. Endocr. Metab.* 86: 1188 - 1193.
- Asami T, Ciomarten T, Uchiyama M. 2000. Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children. *Pediatr. Int.* 42: 293 – 295.
- Asami T, Kikuchi T, Kamimura T et al. 2001. Precocious puberty in a girl with congenital hypothyroidism receiving continuous L-thyroxine – replacement therapy. *Pediatr. Int.* 43: 87 – 90.
- Asteria C, Persani, Beck P. 2001. Central hypothyroidism: consequences in adult life. *J. Pediatr. Endocr. Metab.* 14: 1263 – 1269.
- Avila E, Santana R. 1987. Estudios de la función tiroidea en niños. *Bol. Med. Hosp. Infant Méx.* 44: 180 – 185.
- Baldelli R, Dieguez C, Casanueva F. 2002. The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects. *Ann. Med.* 34: 5 – 18.
- Berkey C, Gardner J, Frazier L et al. 2000. Relation of childhood diet and body size to menarche in and adolescent growth in girls. *Am. J. Epidemiol.* 152: 446 - 452.
- Blogowska A, Rzepka I. 2002. Leptin levels during estrogenization phases in puberal girls. *Ginekol. Pol.* 73: 829 – 834.
- Brandao C, Lombardi M, Nishidae S et al. Serum leptin concentration during puberty in healthy nonobese adolescents. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 36: 1293 - 1296.
- Chehab F. 2000. Leptin as a regulator of adipose mass and reproduction. *Trends Pharmacol. Sci.* 21: 309 – 314.
- Cidlowky J, Black J, Muldoon T et al. 1975. Development of thyroidal responsiveness to estrogen in the maturing rat. *Soc. Exp. Biol. Med.* 148: 33 – 36.
- Cooper D, Ceballos J, Muldoon R et al. 1993. The thyroid status of the yanomamo Indians of southern Venezuela: 1992 update. *J. Clin. Endocr. Metab.* 77: 878 – 880.
- Dieckman M, Romijn J, Endert E et al. 1998. Thyroid hormones modulate serum leptin levels: Observations in thyrotoxic and hypothyroid women. *Thyroid* 8: 1081 – 1086.
- Donda A, Reymond F, Rey F et al. 1990. Sex steroid modulate the pituitary parameters involved in the regulation TSH in the rat. *Acta Endocrinologica. (Copenh)* 122: 577 – 584.
- Doufas A, Mastorakos G. 2000. The hypothalamic pituitary Thyroid axis and females reproductive system. *Ann N Y Acad Sci.* 900: 65 – 76.
- Dunger D, Perkins J, Jowett T et al. 1990. A longitudinal study of total and free thyroid hormone and thyroxine-binding globulin during normal puberty. *Acta Endocrinologica (Copenh).* 123; 305 – 310.
- Ebling F, Cronin A. 2000. The neurobiology of reproductive development. *Neuroreport*, 11: R23-R33.
- Elmlinger M, Kuhnel W, Lambrecht H et al. 2001. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodotironine (T3), free T3, Free T4, Thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin. Chem. Lab. Med.* 39: 973 – 979.
- Escobar H, Escobar F, Morreale G. 1997. Thyroid hormones influence serum leptin concentration in the rat. *Endocrinology* 138: 4485 – 4488.
- Farooqi S, Matarese G, Lord G et al. 2002. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine metabolic dysfunction of human congenital. *Leptin deficiency. J. Clin. Invest.* 110: 1093 – 1103.
- Fleury Y, Van Melle G, Woringer V et al. 2001. Sex dependent variations and timing of thyroid growth during puberty. *J. Clin. Endocr. Metab.* 86: 750-754.
- Freake H, Oppenheimer J. 1995. Thermogenesis and thyroid function. *Annu. Rev. Nutr.* 15: 263 – 291.
- Frisancho R. 1993. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Am Arbor the University Michigan Press.
- Frisch R. 1980. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? *Fed. Proc.* 39:239 - 2400.
- Garcia R, Andrade A, Ríos M et al. 1997. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary gonadal hormone and pubertal stage. *J. Clin. Endocr. Metab.* 82: 2849 – 2855.
- Gómez J, Maravall F, Gómez N et al. 2002. Pituitary-Thyroid axis, thyroid volume and leptin in healthy adult. *Horm. Metab. Res.* 34: 67 – 71.
- Grumbach M. 2002. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm. Res.* 57: 2 – 14.
- Harris M, Aschkenasi C, Elias C et al. 2001. Transcriptional regulation of the thyrotropin-releasing hormone gene by leptin and melanocortin signaling. *J. Clin. Invest.* 107: 111-120.
- Herman M, Slora E, Wasserman R et al. 1997. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: A study from the pediatries research in office setting network. *Pediatrics* 99: 505 – 512.

- Hirose H, Saito I, Kawai T et al. 2001. Relationship between baseline serum leptin levels and 2- years change in body mass index, blood pressure and metabolic parameters in japanese adolescents and middle-age men. *Clin. Sci. (Colch)* 100: 145 - 150.
- Hsieh C, Wang P, Wang S et al. 2002. Serum leptin concentrations of patient with sequential thyroid function changes. *Clin. Endocrinol.* 57: 29 – 31.
- Jequier E. 2002. Leptin signaling adiposity and energy balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 967: 379 – 388.
- Jin L, Zhan S, Burguera B. 2000. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cell. *Endocrinology* 141: 333 – 339.
- Kennedy G. 1953. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc. Royal. Soc. London* 140B: 579 – 592.
- Landaeta M, Colmenares R, Méndez H. 1989. Crecimiento y Maduración. Tendencias Nacionales. Simposio Fundación Cavendes. La Nutrición ante la Salud y la Vida. *Arch. Ven. Puer. Ped.* 52: 97-106.
- Larmore K, Connor D, Sherman T et al. 2002. Leptin and estradiol as related to change in puberal status and body weight. *Med. Sci. Monit.* 8: CR2 – CR6.
- Liu Y, Schultz J, Brent G. 2003. A thyroid hormone receptor alpha gene mutation (P398H) is associated with visceral adiposity and impaired catecholamine-stimulated lipolysis in mice. *J. Biol. Chem.* 278: 38913 – 38920.
- Machinal F, Dieudonne M, Pecquery R et al. 2002. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. *Endocrine* 18: 179 – 184, 2002.
- Magni P, Vettor R, Pagano C et al. 1999. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin releasing hormone secreting neurons. *Endocrinology* 140: 1581 – 1585.
- Mann D, Johns A, Gimpel T et al. 2003. Changes in circulating leptin, leptin receptor, and gonadal hormones from infancy until advanced age in humans. *J. Clin. Endocr. Metab.* 88: 3339-3345.
- Mann D, Plant T. 2002. Leptin and pubertal development. *Semin. Repro. Med.* 20: 93-102.
- Marshall W, Tanner J. 1969. Variation in parttern of puberal changes in girls. *Arch. Dis. Child* 44: 291 – 298.
- Matsubara M, Yoshizawa T, Morioka T et al. 2000. Serum leptin and lipids in patients with thyroids dysfunction. *J. Atheroscler. Thromb.* 7: 50 – 54.
- Michaud P, Foradori A, Rodriguez J et al. 1991. Prepubertad surge of thyrotropin precedes and increase in thyroxine and 3,5,3'triiodothyronine in normal children. *J. Clin. Endocr. Metab.* 72: 976 – 981.
- Nilni E, Vaslet C, Harries M et al. 2000. Leptin regulates prothyrotropin – releasing hormone biosynthesis. Evidence for direct and indirect pathways. *J. Biol. Chem.* 275: 36124 – 36133.
- Ojeda S, Ma Y, Lee B et al. 2000. Glia – to neuron signaling and the neuroendocrine control of female puberty. *Rec. Prog. Horm. Res.* 55: 197-224.
- Ortiga T, Oliveira K, Soares B et al. 2002. The role of the leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo in vitro studies. *J. Endocrinol.* 174: 121 – 125.
- Penny R, Spencer C, Fraiser D et al. 1983. Thyroid-Stimulating hormone and thyroglobulin levels decrease with chronological age in children. *J. Clin. Endocr. Metab.* 56: 177 – 180.
- Pulzer F, Haase U, Knupfer M et al. 2001. Serum leptin in formerly small-for-gestational-age children during adolescence: relationship to gender, puberty, body composition, insulin sensitivity, creatinine, and serum uric acid. *Metabolism* 50: 1141 - 1146.
- Reinerhr T, Andler W. 2002. Thyroid hormones before and after weight in obesity. *Arch. Dis. Child.*, 87: 320 – 323.
- Savoie M, Dziura J, Castle J et al. 2002. Importance of plasma leptin in predicting future weight gain in obese children: a two-and half-year longitudinal study. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26: 942 - 946.
- Schneider J, Zhou D, Blum R. 2000. Leptin and metabolic control of reproduction. *Horm. Behav.* 37: 306 - 326.
- Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y et al. 1997. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol.* 154: 285 - 292.
- Simo R, Hernandez C, Zafon C et al. 2000. Short-term hypothyroidism has no effect on serum leptin concentrations. *Diabetes. Obes. Metab.* 2: 317 – 321.
- Soane L, Cano G, Tovar S et al. 2000. Regulation of in vivo TSH secretion by leptin. *Regul. Pept.* 92: 25 – 29.
- Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). 2000. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación de obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Nutr. Obes.* 3: 285-299.
- Sudi K, Gallistl S, Trobinger M et al. 2001. Subcutaneous adipose tissue layers as a stable correlate of leptin in response to short term energy restriction in obese girls. *Int. J. Obes.* 25: S43 - S45.
- Terasawa E, Fernández D. 2001. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. *Endocrine. Rev.* 22: 111 – 151.
- Watanobe H. 2002. Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin – releasing

hormone secretion in vivo in rats. *J. Physiol.* 545: 255 – 268. Wauters M, Considine R, Van Gaal L. 2000. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur. J. Endocrinol.* 143: 293 – 311.

Weber G, Vigone M, Stroppa L, Chiumello G. 2003. Thyroid function and puberty. *J. Pediatr. Endocr. Metab.* 16: 253 – 257.

LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL Y SU TRATAMIENTO ACTUAL. UNA REVISIÓN.

Miguel Rondón Nucete, Ana V. Rondón Guerra y Yadira Villarreal.

Unidad de Nefrología, Diálisis y Transplante Renal. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. rondonm@ula.ve

Resumen

Se hace, una revisión actualizada de la insuficiencia renal crónica, haciendo hincapié en su patogenia y en la participación de las citoquinas y los factores de crecimiento en la progresión de la enfermedad renal. Se actualizan conceptos sobre los mediadores y favorecedores de la insuficiencia renal terminal y las medidas terapéuticas actuales y futuras para el tratamiento de la nefropatía crónica.

Palabras claves: Progresión de la insuficiencia renal crónica, citoquinas, factores de crecimiento, hipertensión arterial, proteinuria.

Abstract

The progression of renal disease and its present treatment. A review

An up-to-date revision of chronic renal failure is made emphasizing its pathogenesis and the participation of cytokines and growth factors in the development of renal disease. Concepts concerning mediators and factors favoring terminal renal failure and present and future therapeutic measures for the treatment of chronic nephropathy are updated.

Key words: Progression of chronic renal failure, cytokines, growth factors, hypertension, proteinuria.

INTRODUCCIÓN

La progresión de la enfermedad renal es un tema en permanente discusión y análisis por los nefrólogos, y en una publicación anterior ya se habían precisado algunos conceptos sobre este tema (Rondón et al 2001). El propósito de este trabajo es el de actualizar los procesos que afectan la progresión de la enfermedad renal una vez que la lesión renal se ha iniciado y las medidas terapéuticas adecuadas para retardar la progresión de esa enfermedad renal. La insuficiencia renal crónica (IRC) tiene como característica fundamental la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y por tanto retención de los productos de desecho del metabolismo proteico (Yu 2003). La IRC es un problema de salud pública en nuestro país y en USA, en donde el 3% de la población adulta tiene niveles elevados de creatinina plasmática (Coresh et al. 2001). Esto supone grandes gastos en el tratamiento de esta afección renal, la cual sólo puede ser tratada en su etapa terminal mediante la diálisis y el transplante renal. Por tanto, parece lógico además del cuidado del paciente, tratar de

detener la progresión de la enfermedad renal y lograr economías presupuestarias muy necesarias en nuestros países.

Patogenia de la enfermedad renal.

La alteración de la función renal se asocia en mayor grado con lo extenso de la lesión tubulointerstitial más que con la lesión histológica glomerular (Schainuck et al. 1970). La fibrosis intersticial se produce como consecuencia de un aumento en la síntesis y una disminución en la degradación de la matrix extracelular (ME). La ME modificada contiene en exceso componentes normales como son la fibronectina, la laminina, los proteoglicanos y el colágeno tipo IV (Yu 2003). Además de estas modificaciones histológicas, las alteraciones en la composición de la ME cambian las vías de interacción de otras células con la ME y así se afecta la regulación génica en respuesta a factores de crecimiento específicos (Yarwood et al. 2001).

La muerte celular fisiológica es un acontecimiento normal para la homeostasia tisular y es importante