

Niveles de Leptina y Proteína SHBG respecto al IMC y la distribución adiposa corporal en pacientes obesos mórbidos.

Colsa P, Cagigas J.C, Ruiz J.L, Hernandez-Estefanía R, Cagigas P, Lamuña D, Ovejero V, Escalante A, Ingelmo A.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y Comarcal Sierrallana. Cantabria. España

✉ pablocolsa@hotmail.com

Resumen: Análisis de la relación entre los niveles de SHBG con el IMC y la distribución de la grasa corporal. Para ello se analiza la expresión de la proteína SHBG y de Leptina en 54 casos de obesos mórbidos. La edad media fue de $47,7 \pm 12$ años. El peso medio fue de 128kgs (105-146), con IMC medio de $49,58 \pm 7,7$ kg/m². El grupo control lo constituyen 54 sujetos no obesos ajustados por sexo y grupo etario, cuyo peso medio fue de 76kgs (63-89) e IMC $24,1 \pm 3,7$ kg/m². Los niveles de leptina se correlacionaron positivamente con el IMC ($r = 0,51$) $p < 0,0001$; mientras que los niveles de SHBG se relacionaron negativamente con el IMC ($r = -0,21$) $p < 0,04$. No se observó relación entre los niveles de leptina y los de SHBG $p = 0,23$. SHBG e IMC se distribuyeron homogéneamente entre sujetos con diferente distribución grasa (androide y ginecoide). Se concluye que no existe una influencia directa entre los niveles de leptina y hormonas sexuales en el paciente obeso y que las diferencias regionales de adiposidad podrían ser resultado de cambios en la expresión local del gen OB más que efecto de hormonas sexuales.

Palabras clave: Obesidad mórbida. Leptina. SHBG. Obesidad Central.

Abstract: Analysis of the relationship between SHBG levels, BMI and body fat distribution. SHBG and leptin expression in 54 cases of morbidly obese patients is analyzed. The mean age was 47.7 ± 12 years. The average weight was 128 ± 18 kgs, with mean BMI 49.58 ± 7.7 kg/m². The control group consists of 54 non-obese subjects adjusted for sex and age group, the average weight was 76 ± 13 kgs and BMI 24.1 ± 3.7 kg/m². Leptin levels were positively correlated with BMI ($r = 0.51$) $p < 0.0001$; while SHBG levels were negatively correlated with BMI ($r = -0.21$) $p < 0.04$. No relationship between leptin and SHBG levels $p = 0.23$ was found. SHBG and BMI were distributed homogeneously among subjects with different fat distribution (android and gynoid). We conclude that there is no direct influence between the levels of leptin and sex hormones in obese patients and that regional differences in adiposity may result from changes in the local expression of the OB gene and not by the effect of sex hormones.

Palabras clave: Morbid Obesity, Leptin, SHBG, Central Obesity

Introducción

Tanto en el hombre como en la mujer, la obesidad abdominal se acompaña de cambios en los niveles de testosterona y estrógenos que se asocian con un descenso en una proteína circulante que se une a las hormonas sexuales denominada SHBG (sex hormone binding globulin). En los hombres, la obesidad de distribución preferente en el abdomen tiene como característica un descenso de los niveles de testosterona al que acompaña un descenso de los niveles séricos de SHBG. Por su parte, en las mujeres la obesidad se ha asociado con unos niveles de testosterona elevados que se acompañan con unos niveles SHBG disminuidos (1, 2).

La leptina o proteína OB, es una hormona anorexígena producida en su mayoría por los adipocitos de forma proporcional a las reservas grasas de cada individuo. En diversos estudios se describe una correlación directamente proporcional entre los niveles de leptina

y la adiposidad individual (y por tanto con el IMC) y una relación inversamente proporcional entre el IMC y los niveles de SHBG (3, 4).

Trabajos recientes muestran la existencia de un aumento de la expresión del gen OB en tejido adiposo subcutáneo respecto del epiploico, tanto en pacientes obesos como obesos mórbidos, que se correlacionarían estrechamente con los niveles séricos de leptina⁵. Sin embargo, se desconoce si estas diferencias regionales (que clínicamente parecen asociarse con diferencias metabólicas relacionadas con el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares) pueden deberse a cambios de expresión local del OB, o bien ser debidas a diferencias en la respuesta a la acción de hormonas sexuales.

El propósito de este trabajo es estudiar la posible relación entre los niveles de SHBG con el IMC y la distribución de la grasa corporal para identificar pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

Material y Métodos

Presentamos un estudio prospectivo de 54 pacientes obesos mórbidos. Todos ellos fueron intervenidos mediante cirugía de banda gástrica, durante la cirugía se obtuvieron muestras de sangre así como de ARN procedente de la grasa subcutánea y epiploica. Para cada uno de los casos se seleccionó un sujeto control no obeso de similares características de edad y sexo. Se analizaron variables demográficas, IMC, así como niveles hormonales (SHBG y Leptina).

Se dividió al grupo de obesos en función de su distribución grasa corporal en patrón androide y ginecoide. Para objetivar esta clasificación cuantificamos el nivel de leptina en las muestras de grasa epiploica y subcutánea a partir de la amplificación del ADNc. Aquellos pacientes en los que la proporción ARNm de leptina era menor en el tejido subcutáneo que en el epiploico ($Ls/Le < 1$) fueron considerados como de distribución androide. En cambio los casos en que se presentaba mayor cantidad de ARNm de leptina en tejido subcutáneo ($Ls/Le > 1$) se clasificaron como obesidad ginecoide.

La conservación de las muestras requirió congelación en recipiente portátil con nitrógeno líquido a -80°C hasta su procesado. Éste consistió en pulverización de la muestra y posterior lisis y homogenización de los adipocitos con el reactivo comercial TRIZOL en proporción de volumen 1/10. El resultante se centrifugó con cloroformo a 12000rpm durante 15 minutos y se extrajo la interfase correspondiente al ARN.

Se llevó a cabo transcripción inversa de ARN en ADN mediante PCR-Trascriptasa inversa en la que se creó una hebra complementaria a cada hebra molde de ARN. El siguiente paso consistió en la amplificación de las secuencias de ADN utilizando termociclador y PCR con cebadores específicos correspondientes a las regiones codificantes de cada gen.

Los niveles plasmáticos de leptina y SHBG se determinaron mediante radioinmunonálisis (RIA) utilizando dos kits comerciales Linco Research Inc y SHBG Spectria kyt.

Los resultados se analizaron con el programa SPSS software estadístico 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos se expresan como media \pm (desviación estándar) o mediana (rango). El test t student no pareado se utilizó para los datos demográficos paramétricos dicotómicos, la prueba exacta de Fisher para variables

cuantitativas y ANOVA con test post hoc de Scheffe para variables categóricas.

Resultados

El IMC de los pacientes obesos mórbidos fue de $49,58 \pm 7,7\text{kg/m}^2$, con peso medio de 128kgs (105-146). En los controles el IMC medio fue $24,1 \pm 3,7\text{kg/m}^2$, y el peso medio de 76kgs (63-89). Ver Tabla 1

Los niveles de leptina en la población de obesos mórbidos a los que se les extrajeron muestras biológicas fue de $36,55 \pm 15,37\text{ ng/ml}$, siendo la cifra para la población control de $11,1 \pm 7,4\text{ ng/ml}$. Cuando se analizó la posible correlación entre dichos niveles, se observa una relación directamente proporcional entre el IMC y los niveles de leptina que es estadísticamente significativa tanto en el grupo de obesos como en el de no obesos. ($r=0,51$) ($p=0,0001$). Ver figura 1.

En relación a los niveles de SHBG, éstos fueron significativamente inferiores en la población de obesos mórbidos estudiada $25,29 \pm 15,54\text{ ng/ml}$ con respecto a la población normal $48 \pm 17\text{ ng/ml}$ ($p=0,0001$). Ver Tabla 2. El análisis de la relación entre dichos niveles muestra una proporcionalidad inversa entre el IMC y los niveles de SHBG. ($r = -0,21$) ($p < 0,04$). Ver figura 2. Si estratificamos los resultados en función del sexo, los niveles de SHBG fueron menores en las mujeres que en los varones ($21,3 \pm 11,5$ versus $34,2 \pm 37,7$).

Analizando la posible asociación entre los niveles de leptina y SHBG se observa que no existe correlación lineal entre ambas ($r=0,17$) ($p=0,23$).

Cuando se compararon los niveles de SHBG entre sujetos con diferente distribución grasa corporal no se identificaron diferencias entre los grupos de distribución androide y ginecoide. ($P=0,180$) Tampoco hubo diferencias estadísticas en lo que se refiere a sus índices de masa corporal. ($P=0,086$) Ver Tabla 3.

Discusión

Uno de los cambios hormonales que ocurren en los pacientes obesos son los relativos a las hormonas sexuales, que pueden ser monitorizados en relación a los cambios en los niveles de la proteína SHBG que se liga a dichas hormonas. Generalmente en los individuos obesos existen disminuciones en los niveles de hormonas sexuales que condicionan un descenso de los niveles de la proteína SHBG^{6,7}. En nuestra población se observa una relación inversamente proporcional entre el IMC y los niveles SHBG, siendo

éstos sensiblemente inferiores a los de la población control.

Por otro lado no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de obesos asignados al grupo androide y al grupo ginecoide, de acuerdo a los niveles de SHBG. Esto nos hace concluir que hormonas sexuales pudieran no ser modificadoras independientes de las diferencias regionales de adiposidad y de los morfotipos con mayor índice de riesgo cardiovascular; y que éstos serían más bien resultado de cambios en la expresión local del gen OB.

En diversos trabajos que comparan los niveles de SHBG y el IMC se ha observado que la correlación negativa existente entre ambas es más acusada en aquellos pacientes incluidos en el grupo de adiposidad visceral.⁸ En la población estudiada se encontró sin embargo que en el grupo de pacientes con adiposidad visceral existía una mayor dispersión de los valores, lo que no permite concluir nada al respecto y únicamente indica un comportamiento heterogéneo en los individuos de ese grupo en relación a los niveles de SHBG.

Otro de los cambios hormonales más frecuentemente identificados en la obesidad es el aumento de leptina sérica, que, como hemos señalado en nuestros resultados presenta cierta proporcionalidad con el IMC. Sin embargo, los mecanismos de regulación de esta hormona no son bien conocidos habiéndose señalado numerosos factores modificadores de su expresión como el NPY o las hormonas tiroideas. El presente trabajo constata la ausencia de correlación lineal entre los niveles de leptina y SHBG ($r=0,17$ $p=0,23$). Esto sugiere que las hormonas sexuales pudieran no ser importantes modificadores independientes de las concentraciones de leptina sérica en humanos. Otros trabajos⁹⁻¹¹ ya han presentado resultados similares al examinar la relación entre los niveles séricos de leptina y SHBG ajustado mediante IMC.

Concluimos que si bien queda patente el aumento en los niveles de leptina y la reducción en los de hormonas sexuales en pacientes obesos mórbidos, éstos pudieran no estar directamente relacionados entre sí. Por otra parte parece más plausible que las diferencias regionales de adiposidad sean resultado de cambios en la expresión local del gen OB que del efecto directo de hormonas sexuales.

Bibliografía

1. ML. Isidro, P. Álvarez, T. Martínez, F. Cordido. Alteraciones neuroendocrinas en la obesidad. *Rev Med Univ Navarra*. 2004; 48: 24-29.
2. Hautanen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:64-70
3. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21: 643-51.
4. Garaulet M, Pérez-Llamas F, Zamora S, Tebar FJ. Interrelationship between serum lipid profile, serum hormones and other components of the metabolic syndrome. *J Physiol Biochem*. 2002;58:151-60.
5. Botella Carretero JI, Lledín Barbancho MD, Valero González MA, Varela Dacosta C. Leptin: physiological and clinical role. *An Med Interna*. 2001;18:152-60.
6. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res*. 1996;45(3-5):148-155
7. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M et al. A strong association between biologically active testosterone and leptin in non-obese men and women is lost with increasing (central) adiposity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Jan;25(1):98-105.
8. Wildman RP, Wang D, Fernandez I et al. Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Mar;21(3):629-636.
9. Pugeat M, Moulin P, Cousin P et al. Interrelations between sex hormone-binding globulin (SHBG), plasma lipoproteins and cardiovascular risk. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995 Jun;53(1-6):567-572
10. Tchernof A, Labrie F, Bélanger A et al. Relationships between endogenous steroid hormone, sex hormone-binding globulin and lipoprotein levels in men: contribution of visceral obesity, insulin levels and other metabolic variables. *Atherosclerosis*. 1997 Sep;133(2):235-244.
11. Pan H, Guo J, Su Z. Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity. *Physiol Behav*. 2014 Apr 9.

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de la muestra global.

	Casos (n=54)	Controles (n=54)	p
Sexo			
- mujeres	33 (61%)	33 (61%)	n/ s
- hombres	21 (39%)	21 (39%)	
Edad			
-media ± DE	47,7 ±12	44,1 ± 17	n/ s
ASA			
-I	7 (13%)	16 (30%)	n/s
-II	31 (57%)	28 (52%)	
-III	16 (30%)	10 (18%)	
Peso			
-media ± DE	128 ±18	76 ±13	0,006

Tabla 2: Características analíticas de la población muestral; las diferencias entre casos y controles son estadísticamente significativas.

	Casos	Controles	p
IMC	49,58 ± 7,7 Kg/m2	24,41 ± 3,7 Kg/m2	p<0,0001
Leptina	36,55 ± 15,37ng/ml	11,1 ± 7,4 ng/ml	p<0,0001
SHBG	25,29 ± 15,54ng/ml	48 ± 17 ng/ml	p<0,0001

Tabla 3: Características de IMC (índice de masa corporal) y SHBG (proteína de unión a hormonas sexuales) en función de fenotipo de distribución adiposa corporal.

	Distribución androide	Distribución ginecoide	<i>P</i>
IMC	44,58 ± 6,5 Kg/m ²	48,1 ± 8,7 Kg/m ²	0,086
SHBG	20,21 ± 13,8 ng/ml	24 ± 6,5 ng/ml	0,180

Figura 1: Relación de linealidad entre el IMC y los niveles de leptina en el grupo de pacientes obesos

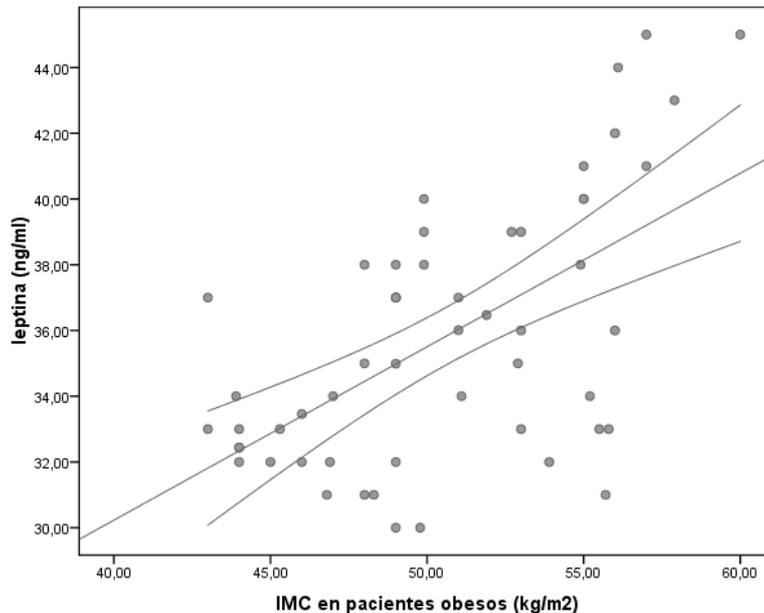


Figura 2: Relación de linealidad entre el IMC y los niveles de SHBG.

