

Influencia de la terapia hormonal de reemplazo sobre la concentración plasmática de leptina en mujeres posmenopáusicas

Dras. Kareen Escalante*, Carmen L. Uzcátegui*, Lic. Vanessa Villarroel**, Carmen Z. Molina**, Elsy Velásquez M**, Lic. Gabriela Arata de Bellabarba**

Departamento de Obstetricia y Ginecología*; Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción**, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

RESUMEN

Objetivo: Investigar en mujeres posmenopáusicas la influencia de la terapia hormonal de reemplazo en la concentración plasmática de leptina y la distribución de la grasa corporal.

Método: Estudio transversal de 95 mujeres posmenopáusicas: 45 con terapia hormonal de reemplazo combinada durante un período mayor o igual a 3 meses y 50 mujeres sin ella.

Ambiente: Servicio de Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Resultados: Las mujeres obesas con terapia hormonal de reemplazo mostraron un índice cintura:cadera y una concentración plasmática de leptina significativamente menor ($P < 0,05$) que las obesas sin terapia. En las no obesas la concentración de leptina y el índice cintura:cadera no fue diferente entre las mujeres con y sin terapia. La concentración de leptina se correlacionó en forma lineal con el índice de masa corporal y con índice cintura:cadera.

Conclusión: Los resultados sugieren que la terapia hormonal de reemplazo en la mujer posmenopáusica obesa favorece una mejor distribución de la grasa corporal acompañado de una menor concentración plasmática de leptina.

Palabras clave: Posmenopausia. Terapia hormonal de reemplazo. Leptina. Obesidad.

SUMMARY

Objective: The present transversal study was designed to investigate the effect of hormone replacement therapy on body fat distribution and plasma leptin levels in postmenopausal women.

Method: Ninety five postmenopausal women were studied: forty five on sequential oral estrogen and progesterone therapy and fifty without therapy.

Setting: Gynecology Unit, Hospital Universitario de Los Andes, and Neuroendocrinology and Reproduction Laboratory, Faculty of Medicine, Universidad de Los Andes, Merida-Venezuela.

Results: Obese women on therapy showed significant lower waist-to-hip-ratio and plasma leptin concentration than obese women without therapy. In non-obese women no significant differences in leptin concentrations and waist-to-hip-ratio were observed. Leptin concentration was significantly correlated with body mass index and waist-to-hip-ratio.

Conclusion: The results suggest that hormone replacement therapy in postmenopausal women has a beneficial effect on body fat distribution and leptin levels.

Key words: Menopause. Hormone replacement therapy. Leptin. Obesity

INTRODUCCIÓN

La leptina, producto de la expresión del gen *ob*, es secretada por el adipocito y es un componente integral en la regulación del peso corporal y del gasto energético (1,2). La concentración plasmática de leptina es proporcional a la cantidad de tejido graso corporal (3). Los sujetos obesos tienen un aumento en la expresión del gen *ob* y una resistencia

a la acción reguladora de la leptina (4). La secreción de leptina está regulada por factores hormonales y metabólicos. En humanos, la producción de leptina es estimulada por la insulina (5), glucocorticoides (6), hormonas tiroideas (7) y estrógenos (8) mientras que los andrógenos la inhiben (9).

La mujer posmenopáusica tiene una mayor tendencia al aumento de peso, con una adiposidad preferencial en la región abdominal (10,12). La terapia hormonal de reemplazo (THR) previene o

Recibido: 18-07-01

Aceptado para publicación: 20/10/01

atenúa el cambio en la distribución de la grasa corporal (13,14). Se ha sugerido que este efecto es mediado por la leptina (15); sin embargo, existe controversia acerca del efecto de la THR sobre su concentración. Mientras que algunos estudios muestran aumento en la concentración de leptina (16,17), otros no han demostrado cambios (18-20). En este trabajo se investigó la influencia de la THR sobre el índice cintura cadera, como indicador clínico de la distribución de la grasa, y la concentración plasmática de leptina en mujeres posmenopáusicas bajo THR.

MATERIAL Y MÉTODOS

Noventa y cinco mujeres posmenopáusicas en edades comprendidas entre 45 y 65 años fueron seleccionadas de la consulta de climaterio del Servicio de Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Cuarenta y cinco mujeres recibían THR combinada (estrógenos naturales conjugados más acetato de medroxiprogesterona cíclica), durante 3 meses o más ininterrumpidos. Cincuenta mujeres sin THR fueron estudiadas como grupo control. Las mujeres fueron instruidas para no modificar su dieta y actividad física habitual. A cada paciente se le determinó el peso, la talla, la cintura y la cadera para calcular los índices de masa corporal (IMC; kg/m²) y el índice cintura:cadera (ICC). De acuerdo al IMC, las mujeres se clasificaron, en 3 subgrupos: normal, sobrepeso y obesa, según clasificación de OMS. Se tomó una muestra de sangre en ayunas y el plasma, obtenido por centrifugación, se almacenó a -70 °C hasta el momento de ser analizado. La cuantificación de leptina y de hormona folículo estimulante (FSH) se realizó por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) con

un estuche comercial de *Diagnostic Systems Laboratories Inc.* (Texas-EE.UU). El coeficiente de variación (CV) intraensayo e interensayo fue del 5% y del 6,6% respectivamente para la leptina y de 4,5% y 7,0% respectivamente para FSH. El estradiol se cuantificó por radioinmunoanálisis con un estuche comercial de *Diagnostic Systems Laboratories Inc.* (Texas-EE.UU). El CV intra e interensayo fue de 4,8% y 6,6% respectivamente. Los resultados se presentan como promedio \pm el error estándar de la media (ESM). Para la comparación entre grupos se utilizó la t-Student. La comparación entre las diferentes categorías de peso corporal se realizó con el análisis de varianza de una entrada (ANOVA) y pruebas *post-hoc* de Duncan. La correlación entre las variables se calculó usando el análisis de regresión lineal simple y múltiple. El programa estadístico empleado fue el SPSS 8,0.

RESULTADOS

La edad promedio de las mujeres con THR fue de 51,00 \pm 0,60 años y de 52,21 \pm 0,67 años en el grupo control. La edad promedio de la menopausia fue de 47,26 \pm 0,72 años y de 47,79 \pm 0,72 años respectivamente. Las mujeres posmenopáusicas bajo THR mostraron una concentración de FSH significativamente más baja ($P < 0,001$) y una concentración de estradiol significativamente más alta ($P < 0,0001$) que el grupo control (Cuadro 1).

Como se muestra en el Cuadro 2, no hubo diferencias significativas entre las diversas categorías del IMC entre las mujeres con THR y el grupo control. Las mujeres obesas con THR mostraron un ICC significativamente menor ($P < 0,05$) que el grupo control.

Cuadro 1

Características clínicas de la población estudiada

	Total	Edad (años)	FSH (mUI/mL)	Estradiol (pg/mL)(años)	Edad IM [†]
Mujeres con THR	45	51,00 \pm 0,60	28,60 \pm 3,59	206,20 \pm 17,47	47,26 \pm 0,72
Mujeres sin THR	50	52,21 \pm 0,67	42,45 \pm 2,63*	36,73 \pm 8,61**	47,79 \pm 0,70

Promedio \pm error estándar. Edad de inicio de la menopausia, * $P < 0,001$ con THR vs sin THR, ** $P < 0,0001$ con THR vs sin THR

THR Y LEPTINA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS

Cuadro 2

Índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC) en las mujeres posmenopáusicas con y sin THR

Con THR	Normal N=14	Sobrepeso N=17	Obesa N=14	ANOVA
IMC (kg/m ²)	23,13 ± 0,61	26,84 ± 0,32	32,74 ± 0,56	P < 0,0001
ICC	0,779 ± 0,014	0,884 ± 0,016	0,942 ± 0,013	P < 0,0001
SIN THR	N=12	N=22	N=16	
IMC (kg/m ²)	22,91 ± 0,57	27,13 ± 0,27	33,32 ± 0,66	P < 0,0001
ICC	0,791 ± 0,015	0,881 ± 0,018	1 010 ± 0,021*	P < 0,0001

* P < 0,05 obesa con THR vs obesa sin THR.

La concentración plasmática de leptina, aumentó en función de la masa corporal, sin embargo, en el grupo con THR la concentración de leptina (35,35 ± 2,40 pg/mL) fue significativamente menor (P < 0,001) que la obtenida en las mujeres obesas sin THR (55,10 ± 4,88 pg/ml). No se observaron diferencias significativas entre las categorías de peso normal y sobrepeso en ambos grupos de estudio (Figura 1).

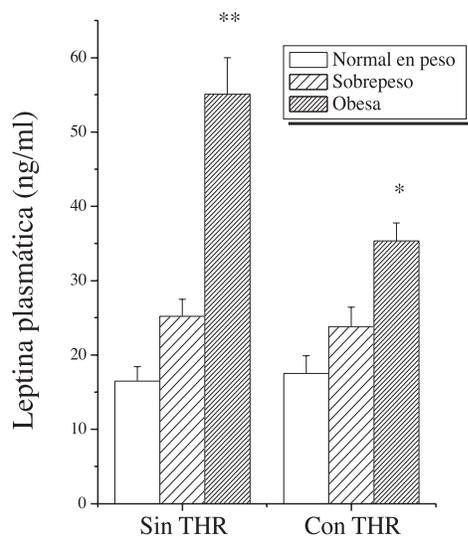


Figura 1. Concentración plasmática de leptina (X ± ESM) en posmenopáusicas con peso normal, sobrepeso y obesas. *P < 0,001 obesa sin THR vs obesa con THR; **P < 0,0001 obesa vs sobrepeso y normal

En las mujeres posmenopáusicas que recibieron THR y en las que no recibieron la concentración plasmática de leptina aumentó progresivamente y en forma lineal con el IMC, Figura 2 (con THR: r=0,628, P < 0,001; sin THR r = 0,793, P < 0,001).

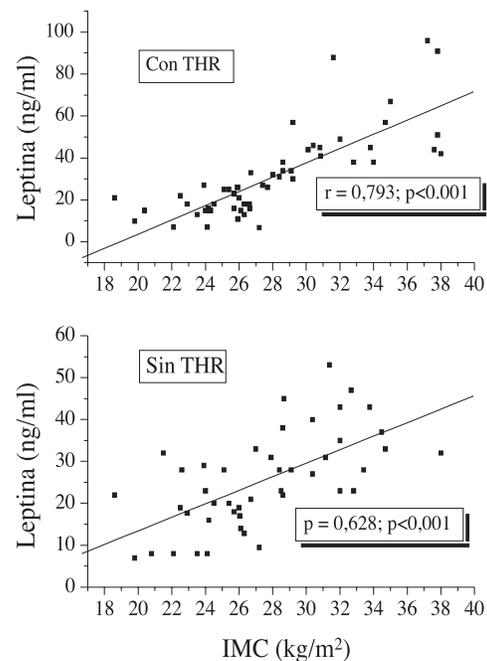


Figura 2. Correlación entre el IMC y la concentración de leptina plasmática en mujeres menopáusicas con THR (superior) y controles (inferior).

La concentración plasmática de leptina también se correlacionó con el ICC, en ambos grupos, se obtuvo una correlación positiva similar: $r = 0,5782$, $P < 0,001$ en las menopáusicas con terapia y $r = 0,5781$, $P < 0,001$ en aquellas sin terapia (Figura 3).

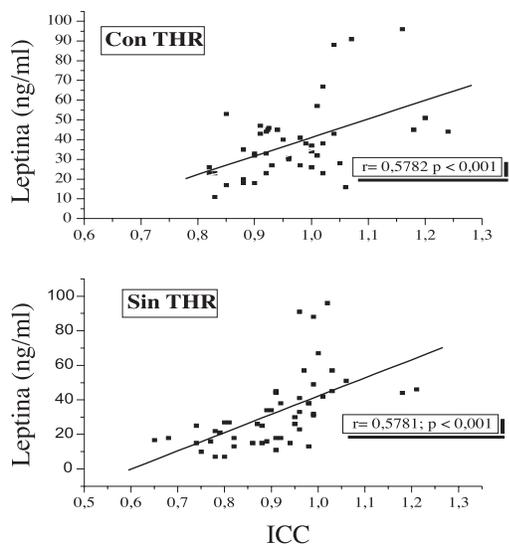


Figura 3. Correlación entre el ICC y la concentración de leptina plasmática en mujeres menopáusicas con THR (superior) y controles (inferior).

En ambos grupos de mujeres, el análisis de regresión múltiple demostró que el IMC y el ICC son las variables independientes que influyen significativamente sobre la concentración plasmática de leptina (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

El propósito de este trabajo fue determinar si existe alguna diferencia en la distribución de la grasa corporal expresada como índice cintura:cadera entre mujeres con y sin THR y la posible influencia de esta variable sobre la concentración plasmática de leptina en mujeres posmenopáusicas con diferentes grados de obesidad. El resultado obtenido demuestra que en las mujeres obesas con THR la concentración plasmática de leptina y el ICC, como

Cuadro 3
Análisis de regresión múltiple.

Modelo (1), sin THR	
R= 0,924	Significancia P<0,0001
Constantes	
IMC	P<0,0001
ICC	P=0,011
Estradiol	P=0,180

Modelo (1), con THR	
R=0,862	Significancia P<0,0001
Constantes	
IMC	P=0,002
ICC	P=0,001
Estradiol	P=0,262

Variable dependiente: concentración plasmática de leptina
IMC= índice masa corporal.
ICC= índice cintura cadera.

expresión de obesidad visceral, fueron significativamente menores que los obtenidos en las posmenopáusicas obesas sin THR.

Es conocido que los estrógenos modifican la composición corporal (14) sin embargo, la relación entre la THR y los niveles de leptina no son concluyentes. En estudios longitudinales (16,17) la administración de 17β -estradiol, por períodos cortos (menos de 2 meses), aumentó la concentración plasmática de leptina mientras que la administración prolongada (> de 5 años) no causó ningún efecto sobre la leptina a pesar de que sí se produjo una disminución en la relación cintura-cadera (21). Es aparente que el efecto de los estrógenos sobre la regulación de la leptina depende del tiempo de exposición a los esteroides y probablemente del tipo de estrógeno utilizado.

En las mujeres no obesas la influencia de la THR sobre la concentración de leptina no fue significativa, lo cual coincide con lo reportado por Salbach y col. (19) en posmenopáusicas no obesas mientras que en la posmenopáusica obesa ($IMC > 30$) la THR se asocia con un ICC y una concentración de leptina menor que su control respectivo. Un estudio similar al nuestro (22) no detectó influencia de la THR sobre la leptina. En este último, un $IMC > 25$, fue considerado como indicador de obesidad, lo cual

implica que las posmenopáusicas con sobrepeso fueron consideradas como obesas. Recientemente, Di Carlo y col. (23) mostraron que la THR reduce los niveles de leptina en posmenopáusicas con similar IMC. Es evidente que el efecto de la THR en la regulación de la leptina va estrechamente relacionado con el contenido y la distribución de la grasa corporal por lo que los resultados contradictorios, podrían ser debidos a la diversidad de criterios utilizados para definir la obesidad.

El mecanismo a través del cual la THR modifica los niveles de leptina no se conoce. El progresivo incremento en la ganancia de peso que se produce en la menopausia, acompañado de una redistribución central de la grasa favorecen un aumento del riesgo cardiovascular que es la principal causa de morbimortalidad en las mujeres posmenopáusicas (24,25). Es evidente que este incremento está relacionado con el déficit estrogénico, el cual disminuye en mujeres con THR. Los efectos beneficiosos de los estrógenos se han atribuido en parte a las modificaciones en el perfil lipídico, en mejorar la sensibilidad a la insulina y mejorar la distribución de la grasa corporal (14,26). La mejoría en la distribución de la grasa corporal se refleja en un ICC más bajo, lo cual fue observado en nuestras pacientes con THR. En las posmenopáusicas obesas con THR, el ICC más bajo se correlacionó con un nivel menor de leptina que en las posmenopáusicas obesas sin THR, lo cual sugiere que la THR previene la anormalidad en la distribución central de la masa grasa corporal. Si bien la masa corporal (IMC) tiene un efecto bien definido sobre la concentración de leptina el impacto de la grasa visceral (ICC) es incierto. Nuestros resultados indican que en la mujer posmenopáusica el ICC es un factor importante en la regulación de la leptina.

En conclusión, la THR en la mujer posmenopáusica obesa favorece una mejor distribución de la grasa corporal acompañado de una menor concentración plasmática de leptina lo cual contribuiría favorablemente a la reducción de factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado con el soporte económico del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes (CDCHT), proyectos M-705-01 y M-630-99-A.

A la Sra. Carmen Aurora Prieto por la colaboración técnica prestada en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
2. Campfield L, Smith F. Overview: Neurobiology of OB protein (Leptin). *Proc Nutr Soc* 1998;57:429-440.
3. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
4. Lonquist F, Aener P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of obese subjects. *Nat Med* 1995;1:950-953.
5. Dago-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45:695-698.
6. Papaspyrou Rao S, Schneider SH, Petersen RN, Fried SK. Dexametasone increases leptin expression in humans in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1635-1637.
7. Valcavi R, Zini M, Peino R, Casanueva FF, Dieguez C. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1632-1634.
8. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and humans subjects. *J Endocrinol* 1997;154:285-292.
9. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol* 1997;47:237-240.
10. Zamboni M, Armellini F, Milani MP. Body fat distribution in pre and postmenopausal women: Metabolic and anthropometric variables and their inter-relationships. *Int J Obes* 1992;16:495-504.
11. Botella L. Menopausia y obesidad. Revisión de Conjunto. *Acta Gin* 2001; LVIII:45-54.
12. Poehlman EF, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body weight at menopause. *Ann Int Med* 1995;123:673-675.
13. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;25:950-954.
14. von Helde S, Cifuentes I, Palacios S. Influencia de la THR en el peso y la distribución de la grasa corporal. *Menopausia* 2001;3:7-12.
15. Ongphiphadhanakul B, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chansirikanjana S, Puavilai G, Rajatanavin R. Changes in body weight after hormone therapy in postmenopausal women is dependent on basal circulating leptin. *Maturitas* 1998;30:283-288.
16. Lavoie HB, Taylor AN, Sharpless JL, Anderson EJ, Strauss CC, May JA. Effects of short-term hormone

- replacement on serum leptin levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1999;51:415-422.
17. Elbers JMH, de Valk- de Roo GW, Popp-Snijders C, Merkus AN. Effects of administration of 17 β -oestradiol on serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1999;51:449-454.
 18. Castracane VD, Kraemer R, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: Effects of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998;70:472-477.
 19. Salbach B, Nawroth PP, Kubler W, von Holst Th, Salbach PB. Serum leptin levels and body weight in postmenopausal women under transdermal hormone replacement therapy. *Eur J Med Res* 2000;28:63-66.
 20. Kohrt WM, Landt M, Birge ST. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3980-3985.
 21. Kristensen K, Pedersen S, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B. Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese postmenopausal women. *J Endocrinol* 1999;163:55-62.
 22. Hadji P, Hars O, Bock K, Sturm G, Bauer T, Emons G, et al. The influence of menopause and body mass index on serum leptin concentrations. *Eur J Endocrinol* 2000;143:55-60.
 23. Di Carlo C, Tommaselli GA, Pisano G, Nasti A, Rossi P, Palomba S, et al. Serum leptin levels in postmenopausal women: Effects of transdermal hormone replacement therapy. *Menopause* 2000;7:36-41.
 24. Colombel A, Charbonel B. Weight gain and cardiovascular risk factors in the post-menopausal women. *Hum Reprod* 1997; 12(Suppl 1):134-145.
 25. Zamboni M, Armellini F, Harris T, Turcato E, Micciolo R, Bergamo-Andreis IA, et al. Effects of age on body fat distribution and cardiovascular risk factors in women. *Am J Clin Nutr* 1997;66:111-115.
 26. Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: Effects of hormone-replacement therapy. *Coron Artery Dis* 1998;9:503-511.