



Leptina y su influencia en los principales padecimientos ginecoobstétricos

Manuel Vadillo Buenfil,* Jorge Vela Ojeda,** Griselda Galindo Rodríguez,*** Daniel Salazar Exaire****

RESUMEN

La leptina es una hormona polipeptídica de origen adipocitario que quizá también se produce en otros órganos y es capaz de regular múltiples funciones en todo el organismo, con efectos importantes en el aparato reproductor que regulan la producción de gonadotropinas hipofisarias, a través de su regulación mediante neurotransmisores cerebrales, como la hormona liberadora de la hormona luteinizante, óxido nítrico, entre otros. La leptina también participa en la relación feto-placentaria materna en la regulación del metabolismo energético durante el embarazo. En la cirugía ginecológica y preeclampsia también participa en la fisiopatología de estos padecimientos. El conocimiento de la participación de la leptina en las enfermedades oncológicas va en aumento. Así, se la encuentra en tumores no ginecológicos, como el cáncer de mama, insulinomas, próstata y colorrectal y en neoplasias ginecológicas, como en la mola hidatidiforme, coriocarcinoma, síndrome de Meigs y en la poliquistosis ovárica benigna. Hace falta más investigación clínica y básica de la influencia de esta hormona en las enfermedades de la mujer que permita llevar a la práctica las aplicaciones de los hallazgos en torno a la leptina.

Palabras clave: leptina, enfermedades ginecológicas.

ABSTRACT

Leptin is a protein hormone synthesized and secreted by adipose tissue and also probably in other organs and systems in human body. It has multiple functions such as to regulate feed intake and energy balance, gonadal regulation, action in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis, regulates the metabolism of the fetal-placental unit in the pregnancy, fertility and reproductive systems, actions in the endometrium, mammary gland with corresponding influences on important physiologic processes such as menstruation, pregnancy and lactation. In the gynecologic surgery the serum leptin concentration is also modified. The knowledge of serum leptin concentration in the oncological diseases is going-up. Leptin is modified in the choriocarcinoma, Meigs' syndrome and other tumors. A better understanding of regulatory mechanisms will have direct clinical significance, as leptin has been proposed to impact on those causes of human perinatal morbidity and mortality that are associated with abnormalities of fetal maturity and development, general concept growth, trophoblast endocrinology, and placental sufficiency. Further investigations in this area will be necessary to improve new knowledge and a better understanding of the actions about this hormone.

Key words: leptin, gynecologic diseases.

RÉSUMÉ

La leptine est une hormone polypeptidique d'origine adipocytaire et peut-être de production dans d'autres organes aussi et capable de réguler multiples fonctions dans tout l'organisme, avec d' importants effets sur l'appareil reproducteur qui vont de la régulation de la production de gonadotrophines hypophysaires à l'aide de sa régulation moyennant les neurotransmetteurs cérébraux, comme l'hormone libératrice de l'hormone lutéinique, oxyde nitrique, parmi d'autres. La leptine participe aussi à la relation fœtus-placentaire maternelle dans la régulation du métabolisme énergétique pendant la grossesse. Dans la chirurgie gynécologique et prééclampsie elle participe aussi à la physiopathologie de ces souffrances. La connaissance de la participation de la leptine aux maladies oncologiques va en augmentant. Ainsi, on la trouve dans des tumeurs non gynécologiques, comme le cancer du sein, insulinomes, prostate et colorectal et dans des néoplasies gynécologiques, comme dans la môle hydatidiforme, choriocarcinome, syndrome de Meigs et dans la poly-kystose ovarienne bénigne. Il est besoin de plus de recherche clinique et basique de l'influence de cette hormone sur les maladies de la femme qui permette de mettre en œuvre les applications des découvertes autour de la leptine.

Mots-clé : leptine, maladies gynécologiques.

RESUMO

A leptina é um hormônio polipeptídico de origem adipocitário e tal vez também de produção em outros órgãos e com a capacidade de regular várias funções no organismo todo com importantes efeitos no aparelho reprodutor que vão desde a regulação da produção de

gonadotrofinas hipofisárias por médio da sua regulação mediante os neurotransmissores cerebrais, como o hormônio libertador do hormônio luteinizante, óxido nítrico, entre outros. A leptina também participa no relacionamento feto-placenta materna na regulação do metabolismo energético durante a gravidez. Na cirurgia ginecológica e pré-eclampsia participa na fisiopatología de tais padecimentos. O conhecimento da participação da leptina nas doenças oncológicas vai aumentando. Aliás, se encontrada em tumores de tipo não ginecológicos, como o câncer de mama, insulinomas, próstata e corretal e em neoplasias ginecológicas como na mola hidatidiforme, cálio-carcinoma, síndrome de Meigs e na poli-cistose ovariana benigna. Precisa-se de mais pesquisa clínica e básica sobre a influência deste hormônio em doenças de mulher que deixe levar à prática as aplicações dos descobrimentos sobre a leptina.

Palavras chave: leptina, doenças ginecológicas.

La leptina es una hormona polipeptídica de 16 kilodaltons, 167 aminoácidos en su estructura, codificada en el cromosoma 7q31, descubierta en 1994 y vinculada con la regulación de la masa grasa y el peso corporal. Se produce en el tejido adiposo y ejerce acción paracrina en sus mismas células, con un receptor específico transmembranal que le permite cumplir sus acciones (figura 1).¹ Su receptor se ha encontrado en tres isoformas: la Ob-Rb, HuB219.1 y HuB219.3, que se modifica dependiendo de cada enfermedad. En pacientes con índice elevado de masa corporal se han encontrado altas concentraciones de leptina y disminución de la isoforma HuB219.1, de su receptor en células de tejido graso. Esta disminución indica que quizá la leptina esté implicada en la regulación del peso corporal.² Estos receptores se han identificado en varios órganos, lo que muestra sus profundas respuestas biológicas periféricas en los hepatocitos, adipocitos, células hematopoyéticas y las células de los islotes pancreáticos y en el sistema nervioso central donde regulan los efectos neuroendocrinos, la ingestión de alimentos, gasto de energía, el metabolismo y la hematopoyesis, entre otros.

La leptina tiene influencia en la fisiología de la mujer; está demostrado que participa en la regulación central y periférica del sistema reproductor. Esta hormona se ha relacionado como posible disparador de la pubertad. A propósito, se argumentan, entre otros factores, que las concentraciones séricas de leptina están disminuidas antes de esta etapa de la vida y se incrementan al inicio de ésta en mujeres y hombres. Los estudios más recientes apuntan a que la leptina participa de manera muy importante durante el embarazo.³ Esta hormona inhibe la apoptosis y se le vincula con la anorexia y caquexia de las pacientes con cáncer. La leptina participa en varias funciones normales y en enfermedades del aparato genital (figura 2).

El propósito de esta revisión es divulgar la importancia de este nuevo factor de crecimiento hormonal que ha demostrado gran participación en la normalidad y en la enfermedad ginecoobstétrica y en algunos aspectos endocrinos y oncológicos relacionados con esta especialidad, cada vez con más interés en sus efectos sistémicos.

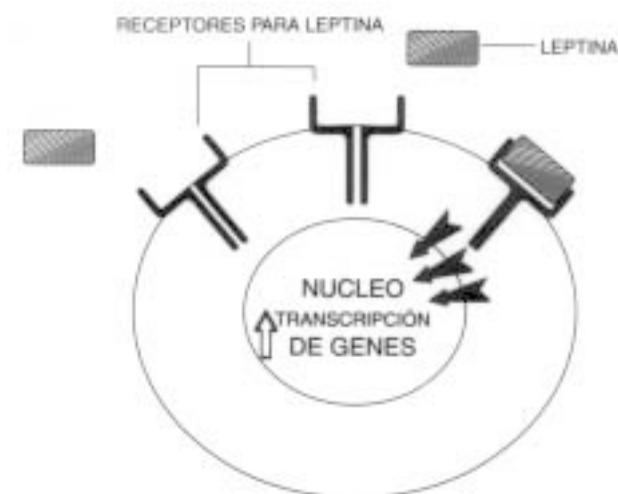


Figura 1. Estructura bioquímica del receptor de leptina donde se aprecian las fracciones extracelulares, transmembranales e intracitoplasmáticas y su acción intranuclear.

* Médico endocrinólogo. Investigador adscrito a la Unidad de Investigación en Epidemiología. Clínica y Departamento Clínico de Endocrinología.

** Jefe del Departamento de Hematología.

*** Reumatóloga-Investigadora del Departamento de Reumatología.

**** Médico nefrólogo. Investigador adscrito al Departamento de Nefrología.

Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico La Raza, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Manuel Vadillo Buenfil. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica (10º piso), Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, Centro Médico La Raza, Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza, México, DF, CP 02990. Tel.: 5724-5900 ext. 23022. E-mail: mvadillo_2000@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2003. Aceptado: noviembre, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En esta revisión, la búsqueda de referencias se hizo en la base de datos MEDLINE de enero de 1997 a mayo de 2004. Las palabras para la búsqueda, Medical Subject Headings (MESH), fueron: leptina y padecimientos ginecoobstétricos.

LEPTINA EN EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-OVARIO

Esta hormona participa en la regulación de este eje neuroendocrino; estimula al hipotálamo y a la hipófisis e inhibe al ovario. Actúa en conjunto con las gonadotropinas y con el eje de la hormona de crecimiento y puede tener influencia en el inicio de la pubertad.

La leptina también ha demostrado tener efectos sobre otros órganos blanco, como: la placenta, la glándula mamaria, el endometrio y en el embarazo, lactancia y menstruación. Esto implica que la leptina juega un papel primordial a través de un enlace entre el tejido adiposo y el sistema reproductor.⁴

En animales de experimentación se ha observado que en el control de las gonadotropinas quizá tenga los mismos efectos en el hombre; por ejemplo, la secreción de FSH se libera por acción del IGnRH-III y la LH por acción de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH). La leptina también ha demostrado la misma potencia que el LH-RH para liberar gonadotropinas a través del óxido nítrico.⁵ En el ovario murino, mediante inmunohistoquímica, se ha demostrado una expresión importante en todas sus células, con mayor grado de expresión en el oocito, mientras que su receptor tiene mayor expresión en las células de las capas tecales. Quizá la leptina induzca directa o indirectamente la producción de otro factor implicado en la maduración folicular que se origina en las células tecales.⁶

LEPTINA PLACENTARIA Y SU INFLUENCIA DURANTE EL EMBARAZO

La placenta es un órgano que durante el embarazo produce leptina y otras hormonas que participan en el metabolismo energético, como la grelina que se produce en el citotrofoblasto y, en menor cantidad, en el sincitiotrofoblasto, además de participar en la regulación ponderal.⁷ Se ha observado que sus

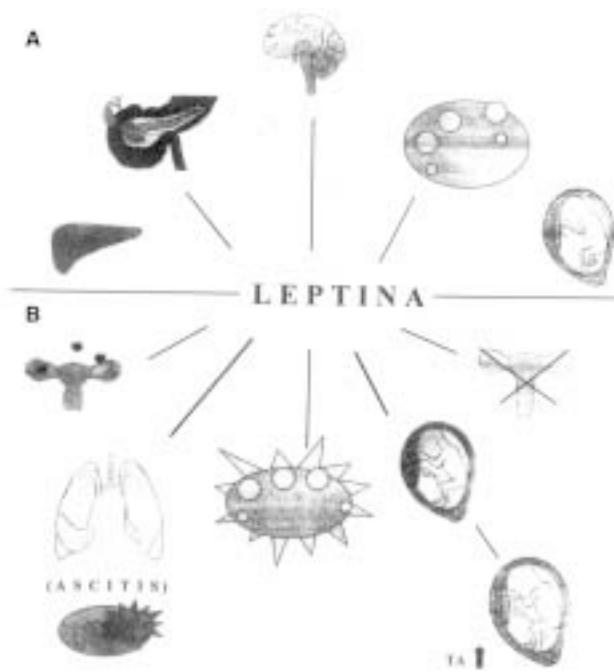


Figura 2. Panel A. Diferentes órganos y sistemas donde la leptina ejerce sus acciones. De izquierda a derecha: hígado, páncreas y sistema biliar, cerebro, ovario y embarazo normal. Panel B. Muestra las afecciones del sistema ginecológico. De izquierda a derecha: endometriosis, síndrome de Meigs (derrame pleural, ascitis y tumor benigno del ovario), poliquistosis ovárica, embarazo molar, preeclampsia e histerectomía.

concentraciones séricas aumentan en casos de coriocarcinoma, preeclampsia y diabetes mellitus tipo 1, así como en pacientes con trastornos de la fertilidad y con endometriosis. Se está investigando en relación con los posibles reguladores positivos de la producción de esta hormona, como los estrógenos, la hipoxia y la insulina. Puesto que la leptina participa en la regulación energética durante el embarazo es necesario estudiar sus mecanismos de acción para comprender su papel en la reproducción humana.^{8,9}

LEPTINA Y MOLA HIDATIDIFORME

Sagawa y col.¹⁰ estudiaron la participación de la leptina en la enfermedad tumoral obstétrica en pacientes con índice de masa corporal normal. Determinaron, por medio de inmunohistoquímica, su existencia en células trofoblasticas placentarias, lo que demostró que este

Cuadro 1. Principales órganos donde la leptina realiza sus acciones y los sitios donde se identifican sus receptores

Leptina y sus efectos	Receptores para leptina
Neuroendocrinos	Corazón
Epitelio respiratorio	Placenta
Células endoteliales del glomérulo	Pulmón
Endotelio vascular	Hígado
Médula suprarrenal	Músculo
Ingestión de alimentos	Riñón
Gasto de energía	Colon
Metabolismo	Páncreas
Hematopoyesis	
Función ovárica	
Relación feto-placentaria	
	Adipocitos
	Bazo
	Timo
	Próstata
	Ovario
	Intestino delgado

tejido la sintetiza y excreta. También demostraron la expresión del gen Ob en estas células y correlacionaron las concentraciones séricas de leptina y gonadotropina coriónica humana que aumentaban según el curso del embarazo molar. Los embarazos controles, también durante la gestación, mostraron concentraciones normales de mujer embarazada para esta hormona. Posteriormente, al intervenir el embarazo mediante succión, curetaje e hysterectomía abdominal total, las concentraciones de leptina retornaron a valores normales. Estas observaciones sugirieron que este tejido neoplásico es productor de leptina y que esta hormona podría utilizarse como un marcador de diagnóstico y seguimiento en esta enfermedad trofoblástica. Se ha visto que esta hormona también participa en el cáncer de endometrio, carcinogénesis cervical, mamario y en la evolución de la mola hidatidiforme al coriocarcinoma.¹¹

LEPTINA E HISTERECTOMÍA

Al parecer, esta hormona puede modificarse durante las intervenciones quirúrgicas; por ejemplo, en el transcurso de la hysterectomía las concentraciones séricas de leptina se incrementan en las primeras 24 horas postquirúrgicas y se normalizan al séptimo día. En este estudio no hubo una correlación significativa entre las concentraciones de glucosa plasmática en ayuno y las concentraciones de leptina circulantes.¹²

LEPTINA EN EL SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

El papel de esta hormona en la disfunción ovárica y en el control de la reproducción aún no está bien

establecido. Las determinaciones de leptina en grupos de pacientes con poliquistosis ovárica y en sujetos controles con hysterectomía muestran incremento de las concentraciones durante el primer día del acto abdominal. Estas observaciones han determinado que no existen diferencias significativas entre las pacientes con ciclos ovulatorios y anovulatorios, sólo correlación con el índice de masa corporal.¹³ Sin embargo, Kowalska y su grupo, al estudiar las concentraciones séricas de leptina, el factor de crecimiento insulinoide tipo 1, la IGFBP-1 y la globulina fijadora de hormonas sexuales, no encontraron diferencia significativa entre los grupos estudiados de pacientes obesos, pero sí con el grupo control.¹⁴ Se han estudiado las concentraciones séricas de leptina y en el líquido folicular de pacientes con poliquistosis ovárica, particularmente entre quienes se va a realizar inducción de la ovulación mediante estimulación del ovario con agonistas de LH-RH, FSH recombinante y durante la fertilización *in vitro*. Con radioinmunoanálisis las concentraciones de leptina resultaron similares en plasma y en el líquido folicular. En pacientes con mayores dosis de FSH las concentraciones de leptina aumentaron, por lo que se cree que estas concentraciones pueden participar en un estado de resistencia al uso de FSH con el fin de estimular el folículo preovulatorio.¹⁵ El tratamiento con metformina más alimentación hipocalórica para modificar la resistencia a la insulina y lograr el descenso del índice de masa corporal fue benéfico, pues se regularizaron los ciclos menstruales, disminuyó el IMC, el porcentaje de grasa corporal y las concentraciones de leptina circulante. Estos

resultados apoyan que el tratamiento para modificar las acciones de la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede ser un elemento más en el arsenal terapéutico de la mujer obesa con síndrome de ovario poliquístico.

LEPTINA EN EL SÍNDROME DE MEIGS

Este síndrome se distingue por la coexistencia de un tumor benigno del ovario, generalmente un fibroma o tecoma acompañado de ascitis masiva e hidrotórax (derrame pleural exudativo), reversible después del acto quirúrgico para la extirpación del tumor. En este síndrome se ha encontrado que las concentraciones séricas de leptina están disminuidas en comparación con las de los controles. Cuando este síndrome se resuelve, las concentraciones de leptina se incrementan.¹⁶ La participación de esta hormona en su fisiopatología aún no se establece por completo, situación que ha motivado nuevas investigaciones clínicas para conocer su papel en este padecimiento.

PREECLAMPSIA Y LEPTINA

La preeclampsia es un padecimiento que se manifiesta durante el último trimestre del embarazo y que implica elevada mortalidad materno-fetal cuando no se trata oportunamente. Aún no se conocen por completo los mecanismos fisiopatológicos que inducen esta enfermedad durante el final de la gestación; sin embargo, quizás la leptina tenga una participación importante en su inicio. Esta hormona se ha encontrado en el citotrofoblasto placentario, órgano que la produce, y en el cordón umbilical, donde las concentraciones varían según el tiempo de la gestación y los problemas obstétricos que sobrevengan. Las determinaciones de leptina en el cordón umbilical de niños de madres que tuvieron preeclampsia resultaron más altas que en hijos de controles de embarazo normal; esto después de hacer correcciones con la edad de gestación e índice ponderal de los recién nacidos.¹⁷ Los estudios realizados en mujeres con preeclampsia severa expresan concentraciones séricas de leptina más bajas al compararlas con las de mujeres embarazadas con índice de masa corporal

entre 20 y 30, así como concentraciones altas en mujeres embarazadas con preeclampsia más hipertensión crónica e hipertensión arterial crónica. Anato y col.¹⁸ sugieren que debido a estos resultados las concentraciones de leptina podrían utilizarse como parámetros metabólicos en diferentes tipos de hipertensión durante el embarazo.

DISCUSIÓN

En la actualidad, la leptina es una de las hormonas que más se está estudiando. Las funciones que se le atribuyen van desde el control del metabolismo energético normal hasta la de intervenir en el crecimiento y proliferación de varias neoplasias, como en el coriocarcinoma, embarazo molar, cáncer mamario, adenocarcinoma prostático, insulinomas, tumores benignos del ovario, etc. Todas estas funciones normales y patológicas las ejercen, muy probablemente, por acción autocrina, paracrina y endocrina. Este tipo de acciones no sólo las realizan en el aparato reproductor sino también en otros órganos y sistemas. Existen múltiples acciones que en el futuro deberán estudiarse, como el papel de la leptina durante la gestación normal y patológica. Cada día más estudios demuestran la participación de la leptina en diferentes aspectos reguladores del organismo con significado clínico importante, como el impacto de esta hormona en la morbilidad y mortalidad perinatal vinculadas con defectos del desarrollo y madurez fetal, conceptos generales del crecimiento, endocrinología trofoblástica e insuficiencia placentaria. Otro aspecto que en la actualidad se estudia es la hipertensión durante el embarazo, misma que modifica las concentraciones séricas de leptina y rompe el equilibrio en la relación materno-fetal y la integridad metabólica de ambos. Se comenta el uso de esta hormona en los problemas neoplásicos de la gestación como marcador de seguimiento y pronóstico, en conjunto con las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana. Sin duda que los estudios para comprender mejor esta hormona y sus efectos fisiopatológicos seguirán aumentando y en el futuro permitirán mejorar la comprensión y el tratamiento de los padecimientos ginecológicos, endocrinos y oncológicos.

Agradecimientos

Para la elaboración de este manuscrito se revisó la literatura médica a fin de integrar el proyecto de investigación FP: 2001/059; por ello agradecemos al Fondo para el Fomento a la Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social (FOFOI) su apoyo.

REFERENCIAS

1. Christou H, Serdy S, Mantzoros CS. Leptin in relation to growth and developmental processes in the fetus. *Semin Reprod Med* 2002;20:23-30.
2. Huang KC, Chuang LM, Chen CY, Chow SN, Lin RS. Serum leptin and leptin receptor isoforms in omental adipose tissue of nondiabetic women undergoing gynecologic surgery for benign disease. *J Formos Med Assoc* 2000;99:839-43.
3. Janeckova R. New findings on the role of leptins in regulation of the reproductive system in humans. *Cesk Fysiol* 2001;50:25-30.
4. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002;77:433-44.
5. McCann SM, Karanth S, Mastronardi CA, Dees WL, Childs G, Miller B, et al. Control of gonadotropin secretion by follicle-stimulating hormone-releasing factor, luteinizing hormone-releasing hormone, and leptin. *Arch Med Res* 2001;32:476-85.
6. Ryan NK, Woodhouse CM, van Der Hoek KH, Gilchrist RB, Armstrong DT, Norman RJ. Expression of leptin and its receptor in the murine ovary: possible role in the regulation of oocyte maturation. *Biol Reprod* 2002;66:1548-54.
7. Gualillo O, Caminos JE, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. A novel placental-derived hormone. *Endocrinology* 2001;142:788-94.
8. Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Peritoneal fluid leptin concentration in infertile patients. *J Reprod Immunol* 2001;51:159-65.
9. Hauguelde-Mouzon S, Lepercq J. Placental leptin and pregnancy pathologies. *Gynecol Obstet Fertil* 2001;29:534-37.
10. Sagawa N, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, Nakao K. Leptin production by hydatidiform mole. *Lancet* 1997;350:1518-9.
11. Somasundar P, McFadden DW, Hileman SM, Vona-Davis L. Leptin is a growth factor in cancer. *J Surgical Research* 2004;116:337-49.
12. Yoshimitsu N, Douchi T, Nagata Y. Perioperative changes in circulating leptin levels in women undergoing total abdominal hysterectomy. *Endocr J* 2001;48:509-13.
13. Pirwany IR, Fleming R, Sattar N, Greer IA, Wallace AM. Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;145:289-94.
14. Kowalska I, Kinalski M, Straczkowski M, Wolczynski S, Kinalski I. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2001;144:509-15.
15. Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, et al. Leptin and leptin binding activity in the preovulatory follicle of polycystic ovary syndrome patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:649-55.
16. Abramov Y, Anteby SO, Fatum M, Fasouliotis SJ, Barak V. The kinetics of leptin in Meigs' syndrome. *Gynecologic Oncology* 2001;83:316-8.
17. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Umbilical cord plasma leptin in increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:427-32.
18. Anato V, Garmendia JV, Bianco NE, De Sanctis JB. Serum leptin levels in different types of hypertension during pregnancy. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000;108:147-53.

Las neuritis puerperales pueden ser debidas a tres causas:

- a) A una causa tóxica, éste es el caso de las neuritis que se presentan durante el mismo embarazo.
- b) A una causa traumática, cuando sobrevienen después de un parto difícil, frecuentemente con intervención o aplicación de forceps.
- c) A una causa infecciosa, cuando se manifiestan tardíamente durante el puerperio febril.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:116.