



Verificación de los límites de referencia biológicos de leptina en mujeres jóvenes eutróficas mexicanas

María del Carmen Castillo-Fregoso,* Ana María Valles-Medina,*
 Rufino Menchaca-Díaz,† Martha Rosales-Aguilar,*
 Jaime Daniel Reyes-Sánchez,§ Carlos Magaña-Loaiza§

Palabras clave:

Límites de referencia biológicos, valores de referencia, valores normales, leptina, obesidad.

Key words:

Biological reference limits, reference values, normal values, leptin, obesity.

* Profesor.

† Coordinador de la MSP.

§ Alumno.

Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana, BC, México.

Correspondencia: María del Carmen Castillo Fregoso Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California. Corchos Núm. 8 Lomas Hipódromo Núm. 2, 22480, Tijuana, Baja California, México. Tel/fax trabajo: 664-6821233 Tel. Cel: 664-1517255 E-mail: ccastillo@uabc.edu.mx

Recibido:
 30/04/2015
 Aceptado:
 02/06/2015

RESUMEN

La leptina se ha asociado con problemas de obesidad y trastornos del metabolismo como resistencia a la insulina. Los límites de referencia biológicos en la población mexicana han sido poco estudiados. **Objetivo:** Evaluar la consistencia y transferibilidad de los límites de referencia biológicos de leptina con los reportados por el fabricante del reactivo y los mencionados en la literatura. **Métodos:** Estudio de corte transversal en mujeres mexicanas jóvenes sin sobrepeso ni obesidad (IMC <25). Se estimó la leptina (ELISA) en suero comparando los resultados con los límites de referencia marcados en el inserto y los reportados por otros autores. Los resultados se analizaron en SPSS v17 aplicando la t de Student y el índice de correlación de Pearson. Se consideró como significativo un alfa de 0.05, a dos colas. **Resultados:** Los valores de leptina se hallaron entre 3.6 y 30.8 ng/dL, con una media de 17.8 (± 8.5), intervalo de confianza al 95% para la media de 14.25 - 21.35 ng/dL. La concentración encontrada de leptina difiere significativamente de la reportada en el inserto del estuche del reactivo ($p \leq 0.001$), en Chile ($p = 0.001$), Argentina ($p \leq 0.001$) y Colombia ($p = 0.004$), y es similar a la encontrada en Uruguay ($p = 0.704$). Los niveles de leptina tuvieron correlación significativa sólo con el peso ($r = 0.451$, $p = 0.035$) y el IMC ($r = 0.583$, $p = 0.008$) en la muestra estudiada. **Conclusiones:** Los límites de referencia del inserto no pueden ser transferidos al laboratorio. Fueron diferentes a los señalados en otros países latinoamericanos, aunque concuerdan con lo encontrado en Uruguay. Los límites de referencia biológicos de leptina correlacionaron positivamente con el peso y el IMC; sin embargo, deben estudiarse más ampliamente en mexicanos.

ABSTRACT

Leptin has been associated with problems of obesity and metabolic disorders such as insulin resistance. The biological reference limits in the Mexican population have been little studied. **Objective:** To evaluate the consistency and transferability of the biological reference limits of leptin with the ones established by the manufacturer of the reagent and the ones mentioned in the literature. **Methods:** Cross-sectional study in young Mexican women without overweight or obesity (IMC <25). Leptin (ELISA) in serum was estimated by comparing the results with the reference limits marked in the insert and those reported by other authors. The results were analyzed using SPSS v17; Student t and the Pearson correlation coefficient were used. An alpha of 0.05 was considered significant (two tailed). **Results:** The values of leptin were found to be between 3.6 and 30.8 ng/dL, with an average of 17.8 (± 8.5), confidence interval of 95% for the average of 14.25 - 21.35 ng/dL. The levels of leptin we registered differ significantly from the ones mentioned in the insert of the reagent ($p \leq 0.001$), the Chilean ($p = 0.001$), Argentinian ($p \leq 0.001$), and Colombian ($p = 0.004$); they were similar to the ones found in Uruguay ($p = 0.704$). The levels of leptin had significant correlation only with the weight ($r = 0.451$, $p = 0.035$), and the IMC ($r = 0.583$, $p = 0.008$) in the studied sample. **Conclusions:** The limits of reference of the insert cannot be transferred to the laboratory. They were different to the ones found in other Latin American countries, though they coincide with the ones in Uruguay. The biological reference limits of leptin correlated positively with the weight and IMC; nevertheless, they must be studied more widely in Mexicans.

INTRODUCCIÓN

En humanos, la expresión y secreción de la leptina están altamente correlacionadas con el peso y, más específicamente, con el índice de masa corporal y el tamaño del adipo-

cito.¹⁻³ Los individuos obesos tienen una concentración de leptina significativamente mayor que los delgados,^{4,5} y las mujeres presentan una concentración sérica de leptina más alta que los hombres. Se ha determinado que en la obesidad, la hormona de crecimiento está mar-

cadamente bloqueada, ya que existe una concentración elevada de leptina.⁶ Existe el consenso de que la leptina es un regulador importante de la ingesta de comida y el balance energético. La concentración de leptina plasmática está correlacionada positivamente con el peso corporal y con el tejido adiposo en particular.⁷ En adolescentes y niños, se ha reportado una relación significativa entre leptina e insulinoresistencia (IR), independiente de la grasa corporal.⁸⁻¹¹ Sin embargo, la concentración de leptina en la población mexicana ha sido poco estudiada y los límites de referencia biológicos aún no se han precisado. La interpretación de un valor obtenido en el laboratorio para un diagnóstico certero depende de estos valores. Los límites que marcan los estuches reactivos no pertenecen a la población mexicana; por ende, no corresponden a requisitos preestablecidos de dicha población.¹² Lo anterior obliga a conocer los límites de referencia biológicos (LRB) en la población mexicana.

La IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry*) define el método para la determinación de los LRB; sin embargo, esta metodología suele ser costosa,^{13,14} y una alternativa es primero conocer su transferibilidad.^{15,16} Los valores de referencia biológicos a adoptar cuando han sido producidos por otro laboratorio o vienen reportados en un inserto de reactivo siguen un proceso que permite decidir sobre la validación o rechazo de un intervalo de referencia adoptado.¹⁵ Existen guías del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*),¹⁶ que ha emitido el protocolo de verificación de dichos valores.

Por lo expuesto, se considera que verificar los límites de referencia de leptina para observar su transferibilidad es de vital importancia en la utilización de este nuevo mesurando para la práctica clínica.

El **objetivo** fue evaluar la consistencia de los LRB de leptina con los reportados por el fabricante del reactivo y los mencionados en la literatura para evaluar su transferibilidad al laboratorio, así como establecer relaciones entre leptina sérica, IMC, índice cintura/cadera (ICC) en dicha población de referencia.

Pregunta de trabajo: ¿Los LRB de leptina sugeridos en el inserto del reactivo son transferibles al laboratorio? ¿Cuáles son los valores séricos de la leptina en una población de mujeres jóvenes eutróficas de referencia? ¿Qué relación guardan los valores de leptina sérica con la antropometría de la población de referencia?

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal en mujeres mexicanas jóvenes sin sobrepeso ni obesidad ($IMC < 25$). Previa aprobación del Comité de Bioética de la facultad

y firma de consentimiento informado, se aplicó una ficha de inclusión a partir de la cual se seleccionaron mujeres candidatas a ser individuos de referencia, se enviaron a CUMAI (Centro Universitario Médico Asistencial y de Investigación) para realizarles una valoración clínica y seleccionar 20 clínicamente sanas; se determinó su antropometría a través de báscula con estadímetro integrado, se midió la cintura y la cadera; todo ello basado en los criterios de la OMS. Se seleccionaron bajo los criterios de inclusión: mujeres de origen mexicano, sanas, de 18 a 25 años, con normopeso, TA normal, nacidas en Tijuana o con 10 años de residencia en esta ciudad, $IMC (OMS) < 25$ e $ICC < 0.80$. Los criterios de exclusión incluyeron: pacientes que no hubieran proporcionado 95% de los datos requeridos en la ficha de inclusión. Criterios de eliminación: personas que se hubiesen presentado sin el ayuno requerido o ingerido alcohol 48 horas antes de la toma de muestra. Se canalizaron al laboratorio para la toma de muestra sanguínea con ayuno nocturno de ocho a diez horas entre las 07:00 y 09:00 de la mañana, para estimar por duplicado la leptina en suero por el método de ELISA¹² (DGR™) en el instrumento Start Fax. Se compararon los resultados obtenidos de leptina con el LRB marcado por el fabricante del biológico (media de 7.36, intervalo de confianza al 95% de 3.63-11.09 ng/dL) y el reportado por otros autores en estudios en mujeres adultas en Chile, Uruguay, Argentina y Colombia¹⁷⁻²⁰ (medias de 10.9, 17.1, 6.04 y 12.0; respectivamente) usando la *t* de Student para una muestra. Se correlacionó el nivel de leptina con las mediciones antropométricas señaladas usando el índice de correlación de Pearson. Se consideró como significativo un alfa de 0.05, a dos colas. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17 para Windows para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Se estudiaron 22 mujeres, quienes reportaron en 60% ser de Tijuana y 40% de otros estados de la República Mexicana, pero con una permanencia promedio de 17 años en esta ciudad. Los antecedentes heredo-familiares (AHF) se muestran en el *cuadro I*, donde se observa que, en promedio, 14% refiere que su papá tiene obesidad, DM o hipertensión, y 24% de las mamás tienen alguna de las citadas enfermedades.

En cuanto a actividad física, 55% realizan ejercicio con una frecuencia promedio de 40 min/día. Pasan viendo la TV al día menos de dos horas 72%, y 23% entre dos y cuatro horas. Sobre las horas que invierten en juegos electrónicos por día, 27% reportaron menos de dos horas por día, 45% de dos a cuatro horas por día y 27% más

Cuadro I. Antecedentes heredofamiliares de la población estudiada.

AHF	Papá	Mamá
Obesidad	4.55%	9.09%
Diabetes	13.64%	36.36%
Hipertensión	22.70%	27.27%

de cuatro horas al día. El uso de medios electrónicos por menos de dos horas por razón escolar se encontró en 18%, en 55% entre dos y cuatro, y 27% más de cuatro. Además, 18% ingiere algún medicamento y 32% toma polivitamínicos.

Sus promedios de edad fueron 19.27 ± 0.76 ; peso 57.5 ± 6.5 kg; talla 1.63 ± 0.4 metros; IMC 21.6 ± 2.2 ; circunferencia de cintura media 69.5 ± 5.7 cm; circunferencia de cadera de 90.5 ± 9.6 cm; e ICC de $77.3\% \pm 7.6\%$. La concentración de leptina se encontró entre 3.6 y 30.8 ng/dL, con una media de $17.8 (\pm 8.5)$, intervalo de confianza al 95% para la media de 14.25-21.35 ng/dL.

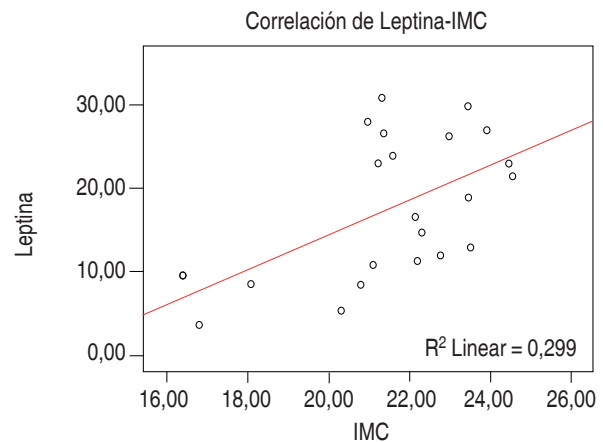
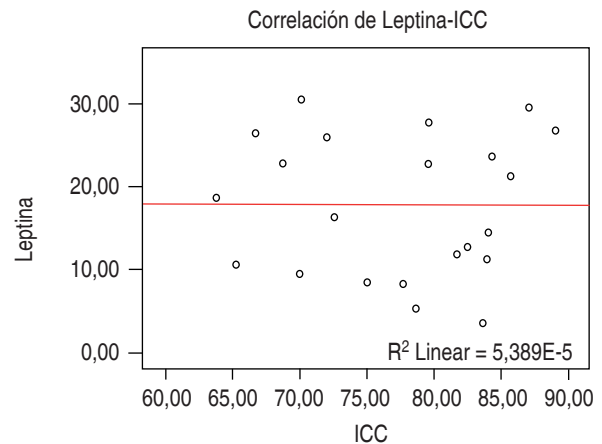
DISCUSIÓN

La población estudiada tiene hábitos de actividad física muy específicos, mismos que no conocemos de la población en la que se determinaron los LRB de los estuches de reactivos. Además, las características étnicas en ambos casos son diferentes.

La concentración encontrada de leptina difiere significativamente de las reportadas por el fabricante en el estuche del reactivo ($p \leq 0.001$), de lo registrado en Chile¹⁷ ($p = 0.001$), Argentina¹⁸ ($p \leq 0.001$) y Colombia¹⁹ ($p = 0.004$); y es similar a la mencionada en Uruguay ($p = 0.704$).²⁰ La concentración de leptina tuvo correlación significativa sólo con el peso ($r = 0.451$, $p = 0.035$) y el IMC ($r = 0.583$, $p = 0.008$) en la muestra estudiada (figuras 1 y 2).

CONCLUSIONES

Los resultados observados fueron diferentes a los LRB establecidos por el fabricante del reactivo de leptina marca DRG y a lo reportado en otros países latinoamericanos, aunque concuerdan con lo encontrado en Uruguay. Por ello, no pueden ser transferibles al laboratorio los LRB que el inserto señala. Los LRB de leptina deben estudiarse más ampliamente para establecer los específicos en población mexicana. La concentración de leptina se correlacionó positivamente con el peso y el IMC.

**Figura 1.** Correlación entre la concentración de leptina y el IMC.**Figura 2.** Correlación entre la concentración de leptina y el ICC.

RECOMENDACIÓN

Realizar el estudio en otra población de referencia para verificar el comportamiento de esta hormona en México.

AGRADECIMIENTOS

A las pacientes que participaron en el estudio acudiendo a las entrevistas y laboratorio en las condiciones en que se les indicó.

REFERENCIAS

1. Considine RV. Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res.* 1997; 48 Suppl. 5: 116-121.
2. Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC, Drash AL, Brna R, Hanosky JE. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism.* 1998; 47 (3): 309-312.

3. Houseknecht KL, Baile CA, Natterl RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*. 1998; 76 (5): 1405-1420.
4. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas 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.
5. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996; 45: 1455-1462.
6. Ghizzoni L, Mastorakos G. Interactions of leptin, GH, and cortisol in normal children. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 997: 56-63.
7. Benoit SC, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59: 267-285.
8. Huang KC, Lin RC, Kormas N, Lee LT, Chen CY, Gill TP et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004; 28 (4): 470-475.
9. Steinberger J, Steffen L, Jacobs JR, Moran A, Hong CP, Sinaiko AR. Relation of leptin to insulin resistance syndrome in children. *Obes Res*. 2003; 11 (9): 1124-1130.
10. Molero-Conejo E, Morales LM, Fernández V, Raleigh X, Gómez ME, Semprún-Ferreira M et al. Lean adolescents with increased risk for metabolic syndrome. *Arch Latinoam Nutr*. 2003; 53 (1): 39-46.
11. Gómez L. Niveles de leptina en plasma en una población infantil normal: desde el periodo fetal hasta la adolescencia. Tesis presentada para optar a grado de doctor en medicina. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina; 2003.
12. ALPCO Leptin (Sandwich) ELISA. Enzyme immunoassay for the quantitative measurement of leptin human serum or plasma. Versión 6.0 07/2008 [acceso 04 de marzo de 2013]. Consultado en: <http://www.alpco.com/pdfs/20/20-DR-2395.pdf>
13. International Federation of Clinical Chemistry. Approved recommendation (1988) on the theory of reference values. Part 3. Preparation of individuals and collection of specimens for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1988; 26: 593-598.
14. International Federation of Clinical Chemistry. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1991; 29: 531-535.
15. Padró MA, Fuentes AX. Lack of randomness of internal quality control data: an alert for the *in vitro* diagnostic industry. *Scand J Clin Lab Med*. 2007; 67: 253-255.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; proposed guideline. CLSI document C28-P3. 3rd edition. Wayne: CLSI; 2008.
17. Albala BC, Pérez BF, Santos MJL, Yáñez GM, Arroyo AP, Díaz CJ et al. Relación entre leptina e insulina sanguíneas en mujeres chilenas obesas y no obesas. *Rev Med Chile*. 2000; 128 (2): 154-161.
18. Molero CE et al. Insulina, leptina y hormona de crecimiento y su relación con índice de masa corporal e índice de obesidad en adolescentes. *ALAN*. 2006; 56 (1): 29-35. ISSN 0004-0622.
19. Poveda E, Callas EN, Baracaldo CN, Castillo C, Hernández P. Concentración sérica de leptina en población escolar de cinco departamentos del centro-oriente colombiano y su relación con parámetros antropométricos y perfil lipídico. *Biomédica [online]*. 2007; 27 (4): 505-514.
20. Pisabarro R et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay*. 1999; 15: 43-48.