

ARTÍCULO ORIGINAL

## Concentración sérica de leptina en población escolar de cinco departamentos del centro-oriente colombiano y su relación con parámetros antropométricos y perfil lipídico

Elpidia Poveda<sup>1</sup>, Ney E. Callas<sup>1</sup>, César M. Baracaldo<sup>1</sup>, Carlina Castillo<sup>1</sup>, Patricia Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Nutrición, Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Departamento de Ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

**Introducción.** La leptina es una proteína reguladora del peso corporal que modifica sus concentraciones según distintos factores; ha sido asociada con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular.

**Objetivo.** Evaluar las concentraciones de leptina en un grupo de escolares colombianos y su relación con la edad, sexo, índice de masa corporal, pliegue tricipital y lípidos sanguíneos.

**Materiales y métodos.** Se determinó el índice de masa corporal y las reservas de grasa corporal, así como las concentraciones de leptina y el perfil lipídico.

**Resultados.** La concentración media de leptina fue de  $8,3 \pm 8,9$  ng/ml, las concentraciones variaron según la edad y el sexo pero también, por la composición corporal, con valores más elevados en los escolares con mayor índice de masa corporal y reserva de grasa. En los niños con valores aumentados de colesterol y en las niñas con triglicéridos elevados las concentraciones de leptina también fueron mayores.

**Conclusión.** Las variaciones de leptina se deben a la edad o el sexo pero también a cambios hormonales o a diferencias en la alimentación que deben ser evaluados posteriormente. Por otro lado, los escolares con sobrepeso y obesidad probablemente tienen hiperleptinemia, correlacionada con el riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que es importante de estudiar. La asociación específica del sexo con el colesterol total, los triglicéridos y la leptina sugiere una correlación compleja, dependiente de las diferencias biológicas y hormonales, y de la diversidad del medio ambiente de vida que deben ser igualmente estudiadas.

**Palabras clave:** leptina/sangre, niño, adolescente, índice de masa corporal, antropometría, hiperlipidemia.

### Leptin levels in school age children associated with anthropometric measurements and lipid profiles

**Introduction.** Leptins are proteins that regulate body weight. Their concentrations are modified depending on several factors including metabolic status, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases.

**Objective.** The leptin concentrations were measured in Colombian children and related to age, sex, body mass index, triceps skinfold and lipid profile.

**Materials and methods.** School age children from 5 provinces of central-eastern Colombia were examined. Measurements included body mass index, body fat reserves, leptin concentrations and lipid profile.

**Results.** The overall leptin concentrations were  $8.3 \pm 8.9$  ng/ml. The concentrations varied by differences in the age and sex, but were equal in children with higher body weight and greater fat deposition. A positive relationship was observed between high leptin levels and high total cholesterol in males, and in females, an association of high leptin levels with high levels of triglycerides.

**Conclusion.** The leptin concentrations followed a trend similar to those of other population groups with differences according to the age, sex and deposits of fat mass. However, the

values seem to be influenced by hormonal differences and food habits. In addition, overweight or obese school children probably have hyperleptinemia, correlated to metabolic syndrome, diabetes mellitus type 2 and cardiovascular diseases. The sex specific association between total cholesterol, triglycerides and leptin suggests a complex relationship that depends on biological and hormonal differences, as well as environmental and life style differences. Each of these associations requires additional focused study for verification.

**Key words:** leptin/blood, child, adolescent, body mass index, anthropometry, hyperlipidemias.

La leptina es una proteína sintetizada principalmente en el tejido adiposo (1,2), secretada a la circulación y transportada hasta el cerebro. En el cerebro se une a un receptor hipotalámico, donde genera una señal importante para la expresión de neuropéptidos que están relacionados con la regulación del apetito y las funciones neuroendocrinas (3).

La adiposidad, el sexo, la edad y los cambios hormonales, al parecer, son determinantes de las concentraciones de leptina. Se ha observado que en sujetos normales, al aumentar la masa de tejido adiposo se incrementa la concentración de leptina (4,5); en las mujeres, las concentraciones son mayores que en los hombres, incluso al realizar el ajuste por el valor del índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa corporal y edad; esta diferencia se ha relacionado con los niveles de estrógenos, con una mayor proporción de grasa subcutánea y con la producción de leptina por unidad de masa grasa, la cual es mayor en las mujeres (6,7). Sin embargo, algunos autores han establecido que los principales determinantes de las concentraciones de leptina son el sexo y la adiposidad y no las hormonas sexuales (7).

Diversos estudios han reportado que los niños en la etapa prepuberal presentan mayores concentraciones de leptina que las niñas; en otras investigaciones se reportan concentraciones similares de esta hormona (8,9). En la pubertad las concentraciones de leptina difieren según el sexo, los cambios hormonales y las modificaciones que

se presentan en la composición corporal, expresando así la presencia de un dimorfismo sexual (10-12), en el cual las niñas presentan incrementos en las concentraciones de leptina a medida que aumenta la edad, el porcentaje de masa grasa y el estado de maduración sexual; los incrementos de leptina en las niñas se han observado desde el estado 2 de Tanner, alcanzando la mayor concentración en el estado 4 y 5 (9-14). En los niños púberes, las concentraciones de leptina disminuyen hasta alcanzar los valores de la prepubertad (9,15). Esta disminución se observa a partir del estado de 2 de Tanner y se relaciona con incrementos de la testosterona (11,16). Brandao *et al.* (12) reportaron que las concentraciones de leptina en niños y niñas se correlacionaron positivamente con el IMC y el porcentaje de grasa corporal y negativamente con el estado del Tanner y la edad, concluyendo de esta manera que el IMC y el porcentaje de grasa corporal serían los mejores parámetros para estimar las concentraciones de leptina en niños y niñas (12).

Algunos investigadores mencionan que en los niños obesos las concentraciones de leptina son mayores que en los niños no obesos (17,18), pero existen otras diferencias independientes del IMC y relacionadas con el estado de maduración sexual y el sexo que explican por qué las niñas obesas tienen concentraciones más elevadas de leptina al compararlas con niños obesos. Las diferencias en los niveles séricos de leptina entre niños y niñas con obesidad y niños y niñas normales sugieren que la mayoría de obesos pueden ser resistentes a la leptina endógena (17-19). Las concentraciones elevadas de leptina en las niñas se han asociado con excesiva ganancia de peso en el futuro (20).

Los investigadores también sugieren que las concentraciones séricas de leptina están correlacionadas con las concentraciones de

Correspondencia:

Elpidia Poveda, Grupo de Nutrición, Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Salud, Avenida Calle 26 N° 51-20, zona 6, CAN, Bogotá, D.C., Colombia.  
Teléfono: (571) 220 7700, extensión 303; fax: (571) 220 7700, extensión 255  
epoveda1@yahoo.com, epoveda@ins.gov.co

Recibido: 29/12/06; aceptado: 02/08/07

lípidos, riesgo cardiovascular y síndrome metabólico (21-27). En los niños obesos las concentraciones elevadas de leptina se han asociado con mayores concentraciones de triglicéridos, disminución del colesterol-HDL y síndrome de resistencia a la insulina (27), mientras que en niños con sobrepeso al igual que en niños sanos no se ha encontrado esta asociación luego de haber controlado factores de confusión tales como el peso corporal (28-30).

El objetivo del presente estudio fue determinar las concentraciones de leptina en un grupo de escolares del centro-oriente colombiano y establecer su relación con la edad, el sexo, el tipo de colegio al que asisten, el IMC, el pliegue tricipital y el perfil lipídico. Los resultados permitirán conocer cómo se comportan las concentraciones de leptina en una población colombiana, aspecto sobre el cual no se encontraron reportes científicos previos. Por otro lado, la determinación de las variaciones en las concentraciones de leptina y asociarlo a un IMC alto, grasa corporal aumentada o perfil lipídico alterado permitiría sugerir que en esta población existen variaciones que en un futuro podrían aumentar el riesgo para enfermedad cardiovascular, disminución de la sensibilidad e incremento de las concentraciones de la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2, las cuales, son ya de alta prevalencia en la población colombiana y una de las principales causas de mortalidad en el país.

### **Materiales y métodos**

Es un estudio descriptivo, transversal de 545 escolares entre 5 y 15 años del centro-oriente colombiano, específicamente de los departamentos de Boyacá, Cundinamarca, Meta, Santander y Norte de Santander participantes en el proyecto "Caracterización de tipo ambiental y metabólico de riesgo cardiovascular en la población escolar de la región oriental de Colombia, 2001-2003". La muestra corresponde al 34,8% de los 1.567 escolares seleccionados en un estudio del Instituto Nacional de Salud en el cual se pretendía estudiar los factores que determinan la situación nutricional, el estado de salud y algunos aspectos socioculturales de los

escolares colombianos entre 5 y 15 años que asisten a instituciones educativas públicas y privadas y el cual no se culminó por recursos insuficientes.

La muestra de 1.567 escolares elegida para la región del centro-oriente colombiano era representativa, aleatoria y estratificada (urbana y rural) de los escolares que asisten a colegios públicos y privados de los cinco departamentos. La selección se basó en la población escolar matriculada en las instituciones públicas y privadas de la región, teniendo en cuenta sexo, edad, tipo de institución y zona. En cada departamento los municipios se seleccionaron de forma aleatoria y aquéllos que no aceptaron participar en el estudio se reemplazaron por otros que admitieron su ingreso al estudio. En la selección de los colegios se tuvo en cuenta la lista de colegios públicos y privados provista por las secretarías de educación municipales; los colegios que no aceptaron participar se reemplazaron por otros que admitieron su ingreso al estudio. Se excluyeron de la muestra los colegios que no tenían el número de niños necesario por curso.

Los parámetros antropométricos evaluados en cada uno de los escolares que participaron en el proyecto fueron: peso, estatura y pliegue cutáneo del tríceps. Para el peso se utilizaron balanzas electrónicas con sensibilidad de 100 g, marca *Tanita*; para la talla se utilizó un tallímetro de madera, con una escala en milímetros y centímetros, y para el pliegue tricipital se empleó un adipómetro marca *Slim Guide*. El IMC se clasificó por percentiles de acuerdo con las siguientes categorías: deficiencia de peso <p15; normal  $\geq$ p15<p85; sobrepeso  $\geq$ p85<p95; obesidad  $\geq$ p95. El pliegue tricipital se analizó así: reserva energética baja <p10; reserva energética normal  $\geq$ p10<p90; reserva energética alta  $\geq$ P90 (31-34).

Bacteriólogas del Grupo de Nutrición del Instituto Nacional de Salud recolectaron 5 ml de sangre venosa en tubos al vacío y sin anticoagulante; la muestra se tomó con el niño en ayuno previo de 12 horas. Los sueros se separaron por centrifugación a 3.000 rpm dentro de las tres horas después de la toma de las muestras y se

mantuvieron refrigerados a  $-4^{\circ}\text{C}$  durante este tiempo y el de transporte al Instituto Nacional de Salud, posteriormente se mantuvieron a  $-70^{\circ}\text{C}$  mientras se analizaron.

Las concentraciones séricas de leptina se determinaron por ensayo inmunoradiométrico de *Diagnostic Systems Laboratories, INC* (Webster, TX, USA), siguiendo las indicaciones del protocolo. Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos se cuantificaron mediante métodos enzimático-colorimétricos, el colesterol-HDL se determinó en el sobrenadante después de centrifugación y tras la precipitación de las LDL con ácido fosfotúngstico e iones de magnesio. Las concentraciones de colesterol-LDL se calcularon mediante la fórmula de Friedewald cuando las muestras no tuvieron triglicéridos mayores de 200 mg/dl (35). Las determinaciones se realizaron en el autoanализador Selectra II Vitalab (Merck). Para la clasificación de las concentraciones de lipoproteínas se tomaron como valores de referencia los siguientes: colesterol total valor aceptable ( $<170$  mg/dl), valor límite (170-199 mg/dl) y valor alto ( $\geq 200$  mg/dl). Colesterol-LDL valor aceptable  $\leq 110$  mg/dl, valor límite  $>110$ -129 mg/dL y valor alto  $\geq 130$  mg/dL; colesterol-HDL normal,  $\geq 35$  mg/dl y bajo  $<35$  mg/dl; triglicéridos normal,  $\leq 150$  mg/dl y alto  $>150$  mg/dL (36).

Los escolares se agruparon por sexo, tipo de colegio (oficial y privado) y edad, los valores se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. Se empleó la prueba de t de Student para el análisis de las medias de leptina, según sexo y tipo de colegio. Se realizaron análisis de varianza ANOVA y test de Scheffe para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de leptina y las diferentes clasificaciones de IMC, pliegue del tríceps y lípidos, se utilizó un intervalo de confianza del 95% considerando significancia estadística con un  $p < 0,05$ . Para los análisis se empleó el programa estadístico SPSS 11.5 para Windows.

Se incluyó la comparación de concentraciones de leptina por tipo de colegio, teniendo en cuenta que esta clasificación implica diferencias en la alimentación, en la actividad física y en otros aspectos que podrían tener alguna repercusión en las variaciones de la leptina.

### Consideraciones éticas

El ingreso de los niños al estudio fue autorizado por el acudiente del niño mediante la firma del consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Salud, siguiendo los lineamientos de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y en concordancia con la declaración de Helsinki.

### Resultados

En el cuadro 1 se describen los valores medios de las concentraciones de leptina, de IMC y pliegue del tríceps de los escolares, según edad y sexo. La media de las concentraciones de leptina para toda la población fue de  $8,3 \pm 8,9$  mg/dl, las concentraciones de leptina en ambos sexos tendieron a aumentar con la edad hasta los 11-12 años y entre esta categoría y la de 13-15 años las concentraciones disminuyeron; no obstante, las diferencias entre categorías de edad sólo fueron estadísticamente significativas entre los grupos de 5-6 y 7-8 con los de 11-12 años (cuadro 1). Al comparar entre grupos según la categoría de edad en los dos sexos, las diferencias en las concentraciones de leptina sólo fueron estadísticamente significativas entre los grupos de 5-6 y 11-12 años en ambos sexos (cuadro 1).

Al analizar las concentraciones de leptina por el sexo se encontraron valores más altos en las niñas y valores más bajos en los niños (niñas:  $n=297$ ; concentración media de leptina,  $9,5 \pm 9,7$  ng/ml, y niños:  $n=248$ , concentración media de leptina,  $6,8 \pm 7,5$  ng/ml), las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $t=13,4$ ,  $539$  gl,  $p=0,00$ ); esta misma tendencia se observó en la clasificación de las concentraciones de leptina según edad y sexo en percentiles (cuadro 2).

Teniendo en cuenta la categoría de tipo de colegio al que asisten los escolares se observó que los estudiantes de colegios privados poseen mayores valores de leptina que los que están en colegios oficiales (colegio oficial:  $n=327$ , concentración media de leptina,  $6,68 \pm 6,6$  ng/ml y colegio privado:  $n=218$ , concentración media de leptina,  $10,78 \pm 11,1$  ng/ml), las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $t=46,7$ ,  $318$  gl,  $p=0,00$ ).

**Cuadro 1.** Concentraciones medias de leptina (ng/ml) de la población de estudio según edad y sexo.

Edad	Niños (n=248)						Niñas (n=296)					
	5-6	7-8	9-10	11-12	13-15	Total	5-6	7-8	9-10	11-12	13-15	Total
	<b>Leptina (ng/ml)</b>											
N	36	56	46	58	51	247	36	73	58	65	64	296
Promedio	4,6	6,3	7,4	9,7	5,0	6,8	5,7	6,9	8,7	13,1	12,0	9,6
DE	6,3	6,5	5,7	11,1	4,20	7,6	5,9	7,2	8,2	13,0	10,1	9,8
	<b>IMC</b>											
N	36	55	46	58	51	246	36	73	58	65	64	296
Promedio	15,3	16,7	17,1	18,1	18,6	17,3	15,6	16,8	17,8	18,8	19,6	17,9
DE	1,8	2,3	2,2	2,9	2,3	2,6	1,2	2,7	2,8	3,4	2,3	3,0
	<b>Tríceps (mm)</b>											
N	36	56	46	58	51	247	36	73	58	65	64	296
Promedio	7,5	11,3	10,8	12,3	9,6	10,6	9,5	12,6	14,2	15,0	15,5	13,7
DE	2,3	11,7	4,3	6,6	3,4	7,0	2,6	4,6	4,6	5,6	4,3	4,9

Las diferencias en las concentraciones medias de leptina entre las diferentes categorías de edad sin tener en cuenta el sexo son estadísticamente significativas.

Anova:  $p=0,00$ , gl-intergrupos=4, gl-intragrupos=540, gl-total=544, f-calculado=7,8, f-tabulado:  $f_{(0,05,4,540)}=2,39$

Scheffe: Las diferencias son estadísticamente significativas entre: 5-6 y 11-12,  $p=0,00$ ; 7-8 y 11-12,  $p=0,001$

Las diferencias en las concentraciones medias de leptina entre las diferentes categorías de edad y según sexo son estadísticamente significativas.

Anova: niñas:  $p=0,017$ , gl-intergrupos=10, gl-intragrupos=286, gl-total=296, f-calculado=2,2, f-tabulado:  $f_{(0,05,10,286)}=1,86$

Anova: niños:  $p=0,04$ , gl-intergrupos=10, gl-intragrupos=236, gl-total=246, f-calculado=1,9, f-tabulado:  $f_{(0,05,10,236)}=1,87$

Scheffe: las diferencias son estadísticamente significativas en los grupos: sexo masculino, 5-6 y 11-12,  $p=0,02$ ; sexo femenino: 5-6 y 11-12,  $p=0,00$

**Cuadro 2.** Percentiles de las concentraciones de leptina (ng/ml) según sexo y categoría de edad.

Edad	Niñas (percentiles)					Niños (percentiles)				
	10	25	50	75	90	10	25	50	75	90
<b>5-6</b>	2,2	2,8	4,2	6,4	8,6	0,6	1,3	2,1	2,9	4,6
<b>7-8</b>	2,4	3,4	4,8	10,0	14,9	0,7	1,5	3,0	4,7	7,6
<b>9-10</b>	2,1	3,8	7,4	13,6	29,6	1,0	1,8	3,4	8,0	17,9
<b>11-12</b>	2,4	4,1	6,7	12,0	17,4	1,3	2,1	3,3	5,6	12,6
<b>13-15</b>	4,6	6,8	11,2	20,7	26,8	1,4	2,1	3,4	6,1	11,7

En los cuadros 3 y 4 se observan los valores medio de leptina teniendo en cuenta las diferentes clasificaciones de IMC, pliegue del tríceps y lípidos, según sexo. Los escolares, niños y niñas con exceso de peso presentaron concentraciones más altas de leptina que los escolares con IMC normal y deficiente. El análisis de leptina según las clasificaciones del pliegue tricípital demostró que los niños y niñas con reserva energética alta poseen concentraciones más elevadas de leptina en comparación con los escolares que poseen reserva energética deficiente o normal.

En cuanto a lípidos, no se observaron cambios en las concentraciones de leptina según las diferentes clasificaciones de colesterol-LDL y colesterol-HDL pero sí en colesterol total y triglicéridos. Los niños con colesterol elevado presentaron mayores concentraciones de leptina que los niños con valores de colesterol normales o en el límite; en las niñas no hubo diferencias en leptina según la clasificación de colesterol total. Con respecto a los triglicéridos, las niñas con valores altos tuvieron concentraciones de leptina más altas que las que mantuvieron valores

**Cuadro 3.** Concentraciones media de leptina según la clasificación de índice de masa corporal y pliegue del tríceps.

Variable antropométrica	Clasificación	Niños							Niñas								
		Muestra (n)	Concentración media de leptina (ng/ml)	Anova	f calculado	f tabulado	gl			Muestra (n)	Concentración	Anova	f calculado	f tabulado	gl		
							Inter-grupos	Intra-grupos	Total						Inter-grupos	Intra-grupos	Total
IMC	Deficiente	62	4,7±5,7			f (0,05,3,243)				64	7,2±8,3			f (0,05,2,291)			
	Normal	169	6,9±7,4	0,00*	10,16	=2,64	3	243	245	205	9,3±9,1	0,00¶	9,71	=3,03	2	291	293
	Sobrepeso y obesidad	15	14,1±11,3							25	17,0±13,9						
Triceps	Reserva baja	30	6,2±9,7			f (0,05,2,244)				28	6,3±8,7			f			
	Reserva Normal	199	6,3±6,6	0,00**	6,29	=3,03	2	244	246	246	9,3±9,2	0,003¶¶	5,78	f (0,05,2,292)	2	292	294
	Reserva alta	18	12,7±10,6							21	15,6±14,4			=3,03			

\* Deficiente y exceso de peso (P=0,00); \* Normal y exceso de peso (P= 0,01); \*\* Reserva baja y reserva alta (P=0,03); \*\* Reserva normal y reserva alta (P=0,01); ¶ Deficiente y exceso de peso (P=0,04); ¶ Normal y exceso de peso (P=0,00); ¶¶ Reserva baja y reserva alta (P=0,04); ¶¶ Reserva normal y reserva alta (P=0,02)

**Cuadro 4.** Concentraciones media de leptina según la clasificación de lípidos.

Variable antropométrica o química	Clasificación	Niños							Niñas								
		Muestra (n)	Concentración media de leptina (ng/ml)	Anova	f calculado	f tabulado	gl			Muestra (n)	Concentración	Anova	f calculado	f tabulado	gl		
							Inter-grupos	Intra-grupos	Total						Inter-grupos	Intra-grupos	Total
Colesterol total	Aceptable	173	6,6±7,3			f (0,05,2,233)				185	9,8±9,6			f (0,05,35,23)			
	Límite	57	5,4±5,1	0,00*	5,35	=3,03	2	233	235	69	8,4±8,3	0,2	1,22	8)=1,47	35	238	273
	Alto	6	15,5±14,8							20	8,0±9,8						
Colesterol LDL	Aceptable	195	6,5±7,1			f (0,05,2,233)				203	9,8±9,4			f			
	Límite	30	6,3±5,4	0,4	0,90	=3,03	2	233	235	37	7,0±8,1	0,2	1,40	0,05,2,271	2	271	273
	Alto	11	9,4±12,6							34	8,9±9,5			=3,03			
Colesterol HDL	Aceptable	92	5,8±6,2			f (0,05,2,233)				116	9,6±9,9			f (0,05,2,271)			
	bajo	144	7,2±7,8	0,32	1,15	=3,03	2	233	235	158	9,3±9,1	0,3	1,25	=3,03	2	271	273
Triglicéridos	Aceptable	221	6,5±7,0	0,4	0,78	0,05,1,234	1	234	235	28	6,4±8,7	0,003***	5,78	0,05,2,292	2	292	294

Sheffe \* Diferencias significativas entre Aceptable y alto (P=0,00) Límite y alto (P= 0,01)

Sheffe \*\* Diferencias significativas entre Aceptable y alto (p=0,02)

aceptables de triglicéridos; en los niños no hubo diferencias en las concentraciones de leptina por la clasificación de los triglicéridos (cuadro 4).

**Discusión**

La tendencia observada en las concentraciones medias de leptina según la edad es similar al encontrado en otras poblaciones, con valores que incrementan progresivamente con la edad pero que disminuyen en el grupo de 13 a 15 años (16). La disminución de los valores de leptina en el grupo de edad de 13 a 15 años, probablemente, tiene dos explicaciones distintas: en los niños podría estar asociado a la disminución de la masa grasa que se observó en este grupo de edad (cuadro 1) mientras que en las niñas puede estar

asociado a los cambios hormonales que se dan por la maduración sexual y que normalmente sucede antes que en los niños. Sin embargo, no es posible confirmarlo en este estudio porque no se realizó la prueba de Tanner para valoración de maduración puberal; por otro lado, en las niñas no se observaron disminuciones de la masa grasa con la edad, en lugar de ello los depósitos grasos aumentaron (cuadro 1).

Los valores más altos de leptina en las niñas y valores más bajos en los niños también coincide con el comportamiento observado en algunos estudios (9,12,15,16,30) en los cuales, se describe que en los niños durante la pubertad las concentraciones de leptina pueden disminuir hasta alcanzar los valores de la prepubertad (9-15),

mientras que en las niñas las concentraciones de leptina guardan relación con las reservas energéticas y con los cambios hormonales que se dan en la pubertad, los que a su vez, determinan cambios en la composición corporal manifestados especialmente por ganancia de masa grasa.

Aunque los valores de leptina en este grupo de población parece seguir la misma tendencia observada en otros estudios presentando variaciones según características de edad, sexo y masa grasa, los valores parecen ser considerablemente diferentes a los observados en otros niños latinoamericanos eutróficos; el estudio de Viso *et al.* mostró valores de  $3,54 \pm 2,9$   $\mu\text{g/dl}$  en niños y de  $3,05 \pm 3,01$   $\mu\text{g/dl}$  en niñas, mientras que en nuestros niños corresponden a  $6,8 \pm 7,5$   $\text{ng/ml}$  y en las niñas a  $9,5 \pm 9,7$   $\text{ng/ml}$  (37). Estas diferencias posiblemente se deben a la influencia de factores como la dieta y a diferencias genéticas; no obstante, puede haber efectos derivados de los métodos para cuantificar la hormona que impiden afirmar de manera absoluta que la discrepancia sólo se debe a diferencias biológicas o de medio ambiente.

En cuanto a la variabilidad en los valores de leptina por grupo de edad, parece ser mayor en nuestra población que en niños venezolanos, especialmente, a partir de los 11 años (37). Esta variación podría indicar que en nuestra población existe mayor diversidad en el comportamiento de los factores determinantes de las concentraciones de la hormona, tal vez, el de mayor preponderancia sea el tipo de dieta referente a la cual se observaron grandes diferencias según el departamento de residencia de los escolares; no obstante, a pesar de esta observación, en este estudio no se logró determinar asociación entre concentraciones de leptina y tipo de dieta por el método de valoración de la dieta usado en el estudio (datos sin mostrarse).

Los análisis entre leptina y las diferentes clasificaciones de IMC y pliegue tricótipal muestran que las reservas de grasa elevadas se asocian con concentraciones de leptina también aumentadas. Estos hallazgos exponen nuevamente la asociación que existe entre el incremento del tejido graso y la leptina (4,7,9,11,38) pero,

además, sugieren que en los niños y niñas con exceso de grasa corporal puede haber alteraciones por hiperleptinemia o resistencia a leptina endógena, esta última correlacionada con el riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (37,39,40).

Estos resultados sugieren que en los niños con exceso de peso participantes en el estudio coexisten algunas alteraciones fisiológicas que predicen un mayor riesgo futuro para sufrir de enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus tipo 2; sería por este motivo importante realizar estudios más exhaustivos para conocer si en el grupo de niños con exceso de peso de esta región prevalecen otras manifestaciones asociadas a síndrome metabólico o a enfermedad cardiovascular, además, identificar otros factores de riesgo para, de esta forma, proponer medidas de prevención o de manejo si así se requiriere.

Es importante resaltar que se observaron diferencias en las concentraciones de leptina según el tipo de colegio al que asisten los escolares; se encontraron valores más altos en los niños y niñas que asisten a colegios privados y valores más bajos en los que asisten a colegios oficiales. Probablemente, la diferencia se asocia a diferencias en la alimentación, es posible que los estudiantes que asisten a colegios privados tengan mayor acceso a alimentos energéticos que incrementan la masa grasa corporal si se exceden las necesidades energéticas y, por consiguiente, se incrementen también las concentraciones de leptina; no obstante, no es posible afirmar que éstas sean la razones para explicar las diferencias entre los dos grupos porque en el estudio no se pudo comparar consumo energético *versus* concentraciones de leptina.

Las diferencias observadas en las concentraciones de leptina entre los niños y adolescentes que asisten a colegios públicos y privados también pueden deberse a diferencias en el nivel de actividad física que influyen directamente en el peso corporal o, posiblemente, a disparidades en el proceso de maduración sexual; no obstante, se requieren otros estudios para comprenderlo.

Las comparaciones realizadas entre leptina y perfil lipídico no demostraron ningún tipo de asociación

con colesterol LDL y colesterol-HDL. Estos resultados son semejantes a los hallados en algunas investigaciones realizadas en niños saludables y en niños con obesidad y en los cuales se dice que no se han encontrado dislipidemias asociadas a leptina (22,23,32). Sin embargo, se observaron cambios en las concentraciones de leptina según las diferentes clasificaciones de colesterol total en los niños y de triglicéridos en las niñas, los cuales concuerdan con algunos estudios que mencionan correlación entre parámetros bioquímicos y concentraciones de leptina pero en niños con exceso de peso (27,38). Los niños con colesterol elevado presentaron mayores concentraciones de leptina que los niños con valores de colesterol normales o en el límite y las niñas con valores altos de triglicéridos tuvieron concentraciones de leptina más altas que las que tuvieron valores aceptables. Al observar los valores de IMC y tríceps de los escolares con colesterol o triglicéridos elevados no corresponden necesariamente a los escolares con exceso de peso o reserva grasa elevada lo que indica que la asociación entre estas variables lipídicas y la leptina no está influenciada por la composición corporal.

Los estudios que demuestran correlación entre colesterol total, triglicéridos y leptina no mencionan diferencias en la asociación según el sexo aunque es posible teniendo en cuenta que por sexo pueden existir disimilitudes en los factores que determinan las concentraciones de lípidos y de leptina y en la forma como se correlacionan, entre ellos, el tipo de dieta, el nivel de actividad, el fenotipo nutricional que se refiere a diferencias en la respuesta biológica a un tipo específico de dieta y especialmente a los cambios hormonales ligados a la edad y al sexo (41-45).

La asociación del efecto de leptina sobre las hormonas sexuales y su influencia en las concentraciones de lípidos no es clara aún. Se ha observado, por ejemplo, que la leptina inhibe la producción de estradiol (46), el cual está inversamente asociado a colesterol total y triglicéridos (47), es decir que la disminución en el estradiol por acción de la leptina podría incrementar los triglicéridos y el colesterol. García-Mayor *et al.* demostraron en un estudio realizado en niños y niñas normales entre 5 y 15 años que

los niveles circulantes de leptina se incrementan de forma similar hasta los 10 años antes de que se eleven otras hormonas relacionadas con el comienzo de la pubertad; después de esta edad los niveles de leptina disminuyen en el varón a medida que se elevan las concentraciones de testosterona. Estos mismos resultados se han encontrado en otros estudios (11,16,48); la administración de testosterona ha demostrado reducir las concentraciones de colesterol total (49).

En conclusión, en este estudio se observaron variaciones en las concentraciones de leptina, las oscilaciones son similares a las observadas en otras poblaciones aunque con valores aparentemente mayores que se modifican igualmente con diferencias de edad, sexo y depósitos de masa grasa. Sin embargo, es posible que también tengan relación con diferencias en el proceso de maduración puberal o con diferencias en la alimentación u otros factores que deben ser evaluados en futuras investigaciones. Por otro lado, es posible que en los niños y niñas con sobrepeso y obesidad ya existan alteraciones por hiperleptinemia o resistencia a leptina endógena, correlacionadas con el riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que son importantes de identificar con el fin de tomar medidas de prevención o de manejo. A diferencia de otros estudios se observaron concentraciones elevadas de leptina en los niños con colesterol elevado y en niñas con triglicéridos altos, la asociación específica con el sexo entre estas variables lipídicas y la leptina pueden indicar una correlación compleja, dependiente de diferencias biológicas y hormonales entre sexos, así como de diversidad del medio ambiente en que viven.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a las instituciones de salud y educación departamentales y municipales que facilitaron y apoyaron el trabajo de campo para la recolección de la información; a los padres y niños por su participación y paciencia.

### **Conflicto de intereses**

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses en la ejecución de este proyecto.

## Financiación

El estudio fue financiado por Colciencias (código del proyecto 2104-04-11811), el Instituto Nacional de Salud y la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

## Referencias

- Friedman JM, Halaas JL.** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
- Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P.** Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546-9.
- Ahima RS, Flier JS.** Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413-37.
- 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;334:292-5.
- Isidori AM, Strollo F, Morè M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, et al.** Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1954-62.
- Ryan AS, Elahi D.** The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity and age in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4433-8.
- Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, et al.** Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:579-84.
- Ahmed ML, Ong KK, Morrell DJ, Cox L, Drayer N, Perry L, et al.** Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:899-905.
- Kirel B.** Serum leptin levels during childhood and adolescence: relationship with age, sex, adiposity and puberty. *Turk J Pediatr*. 1999;41:447-55.
- Kennedy A, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway E, Pan Q, et al.** The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1293-300.
- Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al.** Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2904-10.
- Brandão CM, Lombardi MT, Nishida SK, Hauache OM, Vieira JG.** Serum leptin concentration during puberty in healthy nonobese adolescents. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36:1293-6.
- Wang S, Yu C, Sun C, Liu Z.** Changes and relations of leptin, growth hormone and insulin during puberty in obese and non-obese children. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2001;30:219-20.
- Sun C, Yu C, Wang S.** Study on the effects of leptin on puberty development in children. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2001;35:293-6.
- Roemmich JN, Rogol AD.** Role of leptin during childhood growth and development. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:749-64.
- Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF.** Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2849-55.
- Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, et al.** Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development body mass index and insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:881-90.
- Reiterer EE, Sudi KM, Mayer A, Limbert-Zinterl C, Stalzer-Brunner C, Fuger G, et al.** Changes in leptin, insulin and body composition in obese children during a weight reduction program. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:853-62.
- Hassink SG, Sheslow DV, De Lancey W, Openanova I, Considine RV, Caro J.** Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996;98:201-3.
- Savoye M, Dziura J, Castle J, Dipietro L, Tamborlane WV, Caprio S.** Importance of plasma leptin in predicting future weight gain in obese children: a two- and a half-year longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:942-6.
- Chu NF, Spiegelman D, Hotamisligil GS, Rifai N, Stampfer M, Rimm EB.** Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombotic cardiovascular disease risk factors among men. *Atherosclerosis*. 2001;157:495-503.
- Hirose H, Saito I, Kawai T, Tsujioka M, Kawabe H, Saruta T.** Relationships between baseline serum leptin levels and 2-year changes in body mass index pressure and metabolic parameters in Japanese male adolescents and middle-aged men. *Clin Sci (Lond)*. 2001;100:145-50.
- Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al.** Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome and of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:928-33.
- Stejskal D, Ruzicka V, Horalik D, Jedelsky L, Bartek J, Oral I.** Leptinemia in individuals with hypertension (pilot study). *Vnitr Lek*. 1999;45:206-9.

25. **Leiva F, Anker SD, Egerer K, Stevenson JC, Kox WJ, Coats AJ.** Hyperleptinemia in chronic heart failure. Relationships with insulin. *Eur Heart.* 1998;19:1547-51.
26. **Soderberg S, Ahren B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, Olsson T.** Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med.* 1999;246:409-18.
27. **Yang NH, Zhou YZ, Mao LM, Huang Y, Qi ZY.** Relationship between serum levels of leptin and glucose, lipids in simple obese children. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2003;37:186-8.
28. **Laskowska-Klita T, Ambroszkiewicz J, Weker H, Szyborska M, Klemarczyk W.** Serum leptin level in prepubertal children with simple obesity. Part II. *Med Wieku Rozwoj.* 2002;6:213-20.
29. **Kavazarakis E, Moustaki M, Gourgiotis D, Drakatos A, Bossios A, Zeis PM, et al.** Relation of serum leptin levels to lipid profile in healthy children. *Metabolism* 2001;50:1091-4.
30. **Wu DM, Shen MH, Chu NF.** Relationship between plasma leptin levels and lipid profiles among school children in Taiwan-the Taipei Children Heart Study. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:911-6.
31. **Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR.** Percentiles for body mass index in U.S. children 5 to 17 years of age. *J Pediatr.* 1998;132:211-22.
32. **Must A, Dallal GE, Dietz WH.** Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht<sup>2</sup>) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr.* 1991;53:839-46.
33. **Henríquez PG, Hernández Valera Y, Arenas O, García Blanco M, Cardona Y.** Valores de IMC (P/T<sup>2</sup>) para el diagnóstico de la obesidad en niños y adolescentes en Venezuela. En: *Manual de Crecimiento y Desarrollo.* Caracas: FUNDACREDESA; 1997. p.186.
34. **Henríquez Pérez G, Hernández Valera G, Correa Alfonso C.** Evaluación nutricional antropométrica. En: López-Blanco M, Landaeta Jiménez M, editores. *Manual de crecimiento y desarrollo.* Caracas: Serano-Andina; 1992. p.16-23.
35. **Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.** Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the separative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
36. **National Cholesterol Education Program (NCEP).** Highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1992;89:495-501.
37. **Viso Gonzáles M, Solano R L, Sánchez A, Portillo Z, Llovera D.** Leptina sérica en niños y adolescentes venezolanos obesos y eutróficos. *ALAN.* 2005;55:47-54.
38. **Dubey S, Kabra M, Bajpai A, Pandey RM, Hasan M, Gautam RK, et al.** Serum leptin levels in obese Indian children relation to clinical and biochemical parameters. *Indian Pediatr.* 2007;44:257-62.
39. **Yang NH, Zhou YZ, Mao LM, Huang Y, Qi ZY.** Relationship between serum levels of leptin and glucose, lipids in simple obese children. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2003;37:186-8.
40. **Byrnes SE, Baur LA, Bermingham M, Brock K, Steinbeck K.** Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23:146-50.
41. **Bertrais S, Balkau B, Charles MA, Vol S, Calvet C, Tichet J, et al.** Puberty-associated differences in total cholesterol and triglyceride levels according to sex in French children aged 10-13 years. *Ann Epidemiol.* 2000;10:316-23.
42. **Frerichs RR, Srinivasan SR, Webber LS, Berenson GR.** Serum cholesterol and triglyceride levels in 3,446 children from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 1976;54:302-9.
43. **Bahar A, Sevgican U, Karademir F, Gocmen I.** Serum cholesterol, triglyceride, VLDL-c, LDL-c, and HDL-c levels in healthy children. *Tohoku J Exp Med.* 2003;201:75-80.
44. **Zeisel SH, Freake HC, Bauman DE, Bier DM, Burrin DG, German JB, et al.** The nutritional phenotype in the age of metabolomics. *J Nutr.* 2005;135:1613-6.
45. **Nicklas TA, Dwyer J, Feldman HA, Luepker RV, Kelder SH, Nader PR.** Serum cholesterol levels in children are associated with dietary fat and fatty acid intake. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:511-7.
46. **Karlsson C, Lindell K, Svensson E, Bergh C, Lind P, Billig H, et al.** Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocr Metab.* 1997;82:4144-8.
47. **Morrison JA, Sprecher DL, Biro FM, Apperson-Hansen C, Lucky AW, DiPaola LM.** Estradiol and testosterone effects on lipids in black and white boys aged 10 to 15 years. *Metabolism.* 2000;49:1124-9.
48. **Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P, Lisá L.** Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res.* 2003;52:53-60.
49. **Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH.** The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3313-8.