



NIVELES DE LEPTINA EN LA PRIMERA Y SEGUNDA MITAD DEL EMBARAZO EN GESTANTES DE ARMENIA, COLOMBIA, 2011. ESTUDIO DE COHORTE

Leptin levels in the first and second half of pregnancy in women in Armenia, Colombia, 2011. Cohort study

Bayron Manuel Ruiz-Hoyos, MD, MSc¹; Alejandra Giraldo-García, Lic, MSc²; Patricia Landázuri, MSc, PhD³

Recibido: agosto 30/13 – Aceptado: marzo 3/14

RESUMEN

Introducción: la leptina ha sido relacionada con el embarazo y sus complicaciones, sus niveles aumentan durante la gestación y son más elevados en gestantes obesas y recién nacidos macrosómicos.

Objetivo: describir los niveles de leptina en la primera y segunda mitad de la gestación en una cohorte de 70 gestantes de Armenia, Quindío.

Materiales y métodos: estudio descriptivo en una cohorte de embarazadas consultantes al control prenatal antes de la semana 15 en un centro de atención de primer nivel de Armenia, Quindío, en el periodo abril de 2010 a marzo de 2011. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de diabetes previa al embarazo. Muestreo intencional que incluyó las que aceptaron participar durante el periodo de es-

tudio, previo consentimiento informado. Se realizó medición de leptina al ingreso y nueva medición en las semanas 28-30, con monitoreo de historia clínica hasta el final del embarazo. Variables: niveles de leptina, IMC materno y peso del neonato. Para el análisis se utilizaron distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central, índice de Pearson y prueba t para muestras relacionadas.

Resultados: se encontró un aumento significativo de leptina en el tercer trimestre respecto al ingreso (20,4 ng/ml frente a 39,3 ng/ml); tres gestantes eran obesas, hubo nueve partos por cesárea, dos recién nacidos macrosómicos y dos con bajo peso. Con el índice de Pearson no se encontró correlación entre la leptina y el peso del neonato o el IMC materno. **Conclusiones:** los niveles de leptina aumentaron significativamente en la segunda mitad de la gestación, no hubo correlación con otras variables.

Palabras clave: leptina, gestación.

1 Médico ginecoobstetra. Magíster en Educación. Docente Programa de Medicina, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío. Grupo de Estudio en Parasitología Molecular, Armenia, Colombia. bruiz58@yahoo.com.mx

2 Licenciada en Biología. Magíster en Ciencias Biomédicas. Docente Programa de Licenciatura en Biología y Educación Ambiental, Facultad de Educación, Universidad del Quindío. Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas, Armenia, Colombia. amgiraldo@uniquindio.edu.co

3 Doctora en Biología. Docente Programa de Medicina y doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío. Grupo de Investigación en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas, Armenia, Colombia. plandazu@uniquindio.edu.co

ABSTRACT

Introduction: Leptin has been associated with pregnancy and its complications. Levels rise and are found to be higher in obese pregnant women and macrosomic neonates.

Objective: To describe leptin levels during the first and second half of pregnancy in a cohort of 70 women in Armenia, Quindío.

Materials and methods: Descriptive study in a cohort of pregnant women coming for prenatal consultation before week 15 to a level I healthcare center in Armenia, between April 2010 and March 2011. Patients diagnosed with diabetes before becoming pregnant were excluded. Intentional sampling was made including the women who agreed to participate during the study period, after obtaining the informed consent. Procedure: baseline leptin measurement upon entering the study and again on weeks 28-30, with clinical record monitoring until the end of pregnancy. Variables: Leptin levels, maternal BMI, and weight of the newborn. Analysis: Frequency distributions, central trend measurements, Pearson index, and t test for related samples were used.

Results: There was a significant increase in leptin levels in the third trimester compared to entry levels (20.4 ng/ml vs. 39.3 ng/ml). Three of the pregnant women were obese, there were nine C-section deliveries, two macrosomic neonates, and two low birth-weight newborns. No correlation was found between leptin and neonatal weight or maternal BMI using the Pearson index.

Conclusions: Leptin levels increased significantly during the second half of the pregnancy; there was no correlation with other variables.

Key words: Leptin, gestation.

INTRODUCCIÓN

El embarazo, estado fisiológico de la vida reproductiva de la mujer, implica riesgos que generan en ocasiones resultados inesperados, frecuentemente debidos a entidades nosológicas como la preeclampsia y la diabetes gestacional, responsables en alto porcentaje de la morbi-mortalidad perinatal. La búsqueda de marcadores que contribuyan a la identificación temprana de gestantes con riesgo de presentar resultados adversos, que permita la implementación de medidas preventivas o tratamientos

oportunos, es un reto constante en la investigación médica.

Se ha propuesto que la leptina, una hormona polipeptídica de 16 kD, aislada desde 1994, producida por los adipocitos y relacionada inicialmente con la saciedad y el metabolismo energético (1), podría jugar un papel importante en el riesgo de desarrollar el síndrome preeclampsia-eclampsia, alteraciones de la tolerancia a los carbohidratos durante el embarazo y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (2).

Desde su descripción, la leptina ha sido relacionada con el metabolismo de las grasas y el peso corporal, se ha demostrado su relación directa con el índice de masa corporal (IMC) en humanos delgados y obesos (3), también se ha postulado su función en la regulación del desarrollo fetal, desde su efecto inicial en la aceleración de la proliferación trofoblástica (4), hasta sus niveles aumentados por producción fetal en el último trimestre de la gestación, que se relacionan con el peso fetal y neonatal (5).

Los niveles de leptina empiezan a elevarse temprano en la gestación debido fundamentalmente a la producción placentaria de la hormona. En la mitad del segundo trimestre se observa producción fetal que contribuye en menor cuantía a los niveles circulantes (6); los altos niveles de leptina encontrados durante el embarazo sugieren un estado de resistencia a esta hormona similar a la resistencia a la insulina propia de la gestación (7), la leptina promueve la síntesis del factor de crecimiento vascular endotelial, el cual se ha propuesto como el mecanismo que predispone a las complicaciones del embarazo tales como la preeclampsia, la diabetes gestacional y la RCIU (8).

Se han observado niveles elevados de leptina en pacientes con preeclampsia (9), también se han encontrado niveles elevados en el primer trimestre en pacientes con diabetes mellitus gestacional (10), y se han relacionado con resultados anormales de las pruebas de diagnóstico de diabetes en la gestación (11); la relación con la RCIU ha sido controversial, en

parte debido a que no es claro el papel de la leptina en el desarrollo fetal (4, 8) y, además, porque los estudios al respecto no arrojan resultados concluyentes (4, 5); sin embargo, existe tendencia a atribuir a la leptina un papel como indicador de la RCIU (12).

En la revisión bibliográfica realizada por los autores no se encontraron publicaciones nacionales sobre los niveles de leptina en la gestación, por ello, para orientar futuras investigaciones enfocadas a establecer la relación entre la leptina y las complicaciones del embarazo, se realizó el presente estudio de tipo exploratorio, cuyo objetivo fue determinar los niveles de leptina durante el embarazo en una cohorte de gestantes de Armenia, Quindío.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño. Estudio descriptivo, en una cohorte de gestantes de Armenia, Quindío, departamento ubicado en la región central de Colombia. La población de referencia estuvo constituida por gestantes con menos de 15 semanas de embarazo, que ingresaron en el periodo de abril de 2010 a marzo de 2011 para control prenatal, en un centro público de atención de primer nivel que atiende población del régimen subsidiado por el Estado y bajo nivel socioeconómico; la población de estudio se seleccionó mediante muestreo intencional que incluyó las que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado; se excluyeron aquellas con diagnóstico previo de diabetes o con cifras de glucosa \geq a 126 mg/dl a su ingreso.

Procedimiento. Una vez incluida en el estudio, a cada paciente se le solicitó información sociodemográfica que se consignó en un cuestionario y se le tomó muestra de sangre para medición de leptina. Todas fueron citadas a nueva toma de muestra para leptina en semanas 28-30 (dos pacientes no acudieron a la toma de muestra). El seguimiento se llevó a cabo mediante revisión mensual de la historia clínica y las pruebas de laboratorio hasta el final del embarazo. Los investigadores no participaron en el control prenatal ni en la toma de decisiones de las pacientes.

Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Bioquímica y Genética de la Universidad del Quindío: la sangre se centrifugó a 3000 rpm por 15 min, la leptina se determinó en plasma por inmunoensayo competitivo utilizando el kit fabricado por Chemicon Internacional (cat. N° CYT156); como controles externos se utilizaron los incluidos en el kit. Dado que el ensayo no tenía como objeto la validación de la prueba, se tomó como válida la linealidad reportada.

Variables en estudio. La variable principal de estudio fue el nivel de leptina (ng/ml), otras variables fueron: índice de masa corporal (IMC) al ingreso y peso del neonato.

Análisis estadístico. El procesamiento y análisis de la información se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 14. Para las variables que se manejaron de forma cualitativa se hizo análisis descriptivo con distribución de frecuencias, las variables cuantitativas se resumieron y la decisión para utilizar medidas de tendencia central o de posición se hizo con los resultados del test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov; también se calcularon intervalos de confianza. Se efectuó una prueba de correlación de variables cuantitativas con índice de Pearson para explorar la relación entre los niveles de leptina, el IMC y el peso del recién nacido. Para determinar la diferencia entre los niveles de leptina se utilizó prueba t para variables relacionadas. El nivel de significancia fue $p < 0,05$.

Aspectos bioéticos. El proyecto fue aprobado por el comité de Bioética de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad del Quindío. Las muestras fueron codificadas, almacenadas y procesadas guardando la confidencialidad correspondiente. Los casos que presentaron alteraciones o ameritaron intervenciones en el control prenatal fueron manejados por los médicos de la institución de acuerdo con sus protocolos, sin la participación de los investigadores.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 70 pacientes, cuatro de

ellas tuvieron parto en institución de salud en otra ciudad y siete en una institución de salud privada de Armenia, donde no fue posible obtener la información correspondiente, por lo cual solo se dispuso de información en 59 gestantes al final del embarazo.

En la tabla 1 se relacionan las características clínicas de la población al ingreso al estudio, 54 de ellas (78 %) consultaron con menos de 10 semanas de edad gestacional, 40 pacientes (57,1%) eran primigestantes. Tres de las pacientes presentaron obesidad a su ingreso. En cuanto a los antecedentes, 21 (30 %) informaron al menos un familiar en primer grado con diabetes, 6 (8,6 %) presentaron en alguna ocasión intolerancia a los carbohidratos y 4 (5,7 %) tuvieron un recién nacido macrosómico.

Los niveles de leptina en la muestra de ingreso fueron en promedio 20,3 ng/ml (IC 95 %: 16,88-24,08), mientras en la muestra de las semanas 28 a 30 el promedio fue de 39,3 ng/ml (IC 95 %: 34,10-44,53), diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 2 se registran los resultados del embarazo en las 59 pacientes en las que se obtuvo dicha información: no hubo casos de diabetes gestacional ni estados hipertensivos. De las nueve cesáreas cuatro fueron por distocia, cuatro por estado fetal insatisfactorio y una iterativa, los casos de “parto y puerperio complicado” fueron: anemia poscesárea que ameritó transfusión, asfixia neonatal con muerte del producto, corioamnionitis y retención de placenta con extracción manual.

El peso promedio de los recién nacidos fue 3.270 g (IC 95 %: 3.167-3.372); hubo dos casos con peso menor de 2.500 g, en estos últimos –ambos producto de embarazo a término– los niveles de leptina al ingreso se encontraron por debajo del promedio de la población estudiada (11 y 13,5 ng/ml respectivamente), mientras en los dos casos de recién nacidos macrosómicos los niveles de ingreso superaron el promedio de la población (35 y 27,8 ng/ml respectivamente).

Un hallazgo llamativo fue el hecho de encontrar en las tres pacientes con IMC mayor de 30 cifras de leptina en tercer trimestre que superaron el promedio, mientras las cifras del primer trimestre fueron inferiores al promedio (solo una de estas pacientes tuvo un parto complicado).

Utilizando el índice de Pearson no se encontró correlación entre las variables cuantitativas IMC, leptina y peso del recién nacido.

DISCUSIÓN

Si bien en Colombia la leptina ha sido objeto de revisiones bibliográficas (7, 13) y de investigaciones (12, 14), la descripción del comportamiento de los niveles de leptina durante el embarazo en una cohorte de gestantes que consulta un centro de atención de primer nivel constituye probablemente el primer reporte de su tipo en nuestro país; en el estudio, la fluctuación de los niveles de leptina en la gestación coincide con lo descrito en la literatura en el

Tabla 1.
Variables clínicas de ingreso (n = 70)

Variable	Media	DS	IC 95 %
Edad	22,7 años	5,31	(21,46-23,99)
Peso	56,2 kg	9,69	(53,9-58,53)
IMC	22,8 kg/m ²	3,68	(21,93-23,68)
T/A sistólica	103,5 mm/Hg	7,8	(101,69-105,44)
T/A diastólica	64,6 mm/Hg	6,7	(63,02-66,25)
Edad gestacional	8,6 semanas	2,4	(8,05-9,21)

Tabla 2.
Resultados del embarazo (n = 59)

Variable	Frecuencia	%
Parto pretérmino	3	5,1
Cesárea	9	15,3
Recién nacido vivo	59	100
Macrosomía	2	3,4
Bajo peso	2	3,4
Parto y puerperio complicados	4	6,7

sentido que estos aumentan notoriamente durante el segundo trimestre, con un pico y estabilización alrededor de la semana 28 (15).

Múltiples han sido los intentos orientados a relacionar la leptina con las alteraciones del embarazo: Ategbó *et al.* (16), en 59 casos y 60 controles describieron niveles elevados de leptina en mujeres con diabetes gestacional y bajos niveles en los productos macrosómicos; Qui *et al.* y su equipo (10), en una cohorte de 851 gestantes, informaron el hallazgo de niveles elevados de leptina en fases tempranas de la gestación relacionados con diagnósticos de DMG independiente de factores de riesgo como paridad, historia familiar de diabetes e índice de masa corporal (IMC), y concluyeron que mujeres con concentraciones de leptina sérica ≥ 31 ng/ml en el primer trimestre de la gestación experimentaban un incremento de 4,7 veces el riesgo de DMG. El estudio de Salvatores *et al.* (17), en 48 pacientes, comparó embarazadas normales con gestantes afectadas de diabetes gestacional o preeclampsia y concluyeron que los niveles de leptina son más elevados en las gestantes hipertensas que en las normales, y que en las hipertensas y diabéticas existe correlación entre la leptina y la insulina, lo cual sugiere a su vez que la relación entre la leptina y la resistencia a la insulina se mantiene en la gestación. Hedley *et al.* (4), en un estudio de casos y controles, compararon 36 gestantes con productos pequeños para la edad gestacional y 108 con productos adecuados para la misma, sin encontrar diferencia en los niveles de

leptina en primer trimestre; estos autores concluyeron que los niveles bajos de leptina no se asocian con productos pequeños para la edad gestacional y ratificaron que los niveles maternos de leptina son altamente determinados por el IMC. El estudio de Muñoz *et al.* (12), realizado en Bogotá, Colombia, comparó 12 gestantes con diagnóstico de RCIU con 9 sin RCIU, encontrando niveles de leptina significativamente más bajos en los productos con RCIU que en los controles; además observaron una correlación inversa entre los niveles de leptina en líquido amniótico y los del recién nacido con RCIU, sugiriendo que el tejido trofoblástico-anóxico libera cantidades elevadas de leptina a la circulación fetal.

Aunque el diseño del presente estudio no permite demostrar asociaciones ni establecer diferencias significativas, el hallazgo de niveles de leptina al ingreso por debajo del promedio de la población en estudio en las gestantes obesas, en oposición a lo demostrado por la literatura en la que se informa una relación directa entre los niveles de leptina y el IMC, así como el hallazgo de niveles de leptina al ingreso inferiores al promedio en las madres de los neonatos con bajo peso al nacer, fortalecen la importancia del estudio por su carácter exploratorio, el cual genera preguntas por resolver en futuras investigaciones con mayor tamaño muestral.

CONCLUSIÓN

Los niveles de leptina en una cohorte de gestantes de Armenia, Quindío, se elevaron significativamente en el segundo trimestre y no se correlacionaron con el IMC materno ni el peso al nacer.

El estudio origina interrogantes y expectativas para la investigación sobre el papel de la leptina en la gestación y su posible relación con los resultados materno-fetales.

AGRADECIMIENTOS

Los investigadores agradecen al personal del CAA de Redsalud Armenia por la colaboración en la captación de pacientes, al personal del Laboratorio de Bioquímica y Genética de la Universidad del

Quindío por el almacenamiento y procesamiento de las muestras, a la estudiante de Medicina Laura Victoria Villegas por su participación en la recolección y el manejo inicial de la información, y a la doctora Ángela Liliana Londoño por sus valiosos aportes en el análisis estadístico.

REFERENCIAS

1. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *Am J Epidemiol*. 2005;162:101-14.
2. Henson M, Castracane D. Leptin in Pregnancy: An Update. Minireview. *Biology of Reproduction*. 2006;74:218-29.
3. Maffie M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurements of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1: 1155-61.
4. Hedley P, Pihl K, Krebs L, Larsen T, Christiansen M. Leptin in first trimester pregnancy serum: no reduction associated with small-for-gestational age infants. *Reproductive Biomedicine online*. 2009;18:832-7.
5. Grisar-Granovsky S, Samueloff A, Elstein D. The role of leptin in fetal growth: A short review from conception to delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:146-50.
6. Cervero A, Domínguez F, Horcajadas J, Quiñero A, Pellicer A, Simón C. The role of the leptin in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18:297-303.
7. Osorio JH. Embarazo y metabolismo de los carbohidratos. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2003;54:97-106.
8. Vickers MH, Sloboda DM. Leptin as mediator of the effects of developmental programming. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:677-87.
9. Nakatsusa H, Masuyama H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Circulating Leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients. *Endocr J*. 2008;55:565-73.
10. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2004;103:519-25.
11. Liu ZJ, Liu PQ, Ding Y, Wang AM, Zhang JJ, Zhao XF. [Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in pregnant women with gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance.] [Article in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2003;38:261-3.
12. Muñoz L, Sabogal JC, Arteaga C, Hernández R, Mockus I, Tovar J. Determinación perinatal de leptina en madres y neonatos con diagnóstico de Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU). *Nova. Publicación Científica*. 2003;1:49-56.
13. Echeverry I, Ramírez R, Ortega JG, Mosquera M, Matheus JC, Aguilar AC. Efecto potencial del ejercicio físico y del consumo de micronutrientes durante la gestación en factores maternos y placentarios asociados con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) del adulto. *Colomb Méd*. 2009;40:448-59.
14. Poveda E, Callas N, Baracaldo C, 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*. 2007;27:505-14.
15. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:350-6.
16. Ategbó JM, Grissa O, Yessoufou A, Dramane KL, Hichami A, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4137-43.
17. Salvatore M, Gennarelli G, Menato G, Massobrio M. [Leptin as a possible marker of augmented metabolic risk during pregnancy]. [Article in Italian]. *Minerva Ginecol*. 2006;58:1-10.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.

Financiación: esta investigación fue financiada por la Universidad del Quindío.