

11213

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

*FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
Y NUTRIOLOGÍA*

**NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA EN PACIENTES CON BOCIO TÓXICO DIFUSO EN FASES DE
HIPERTIROIDISMO EUTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO COMPARADOS CON INDIVIDUOS
NORMALES**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRIOLOGÍA**

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DE LOS ANGELES TAPIA GONZÁLEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. DAVID GONZÁLEZ BÁRCENA

DR. PEDRO TORRES AMBRIZ

MÉXICO D.F.

FEBRERO DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS AMENAS OSUNA

JEFE DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN MÉDICAS

David González Bárcena
DR. DAVID GONZÁLEZ BÁRCENA

TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRIOLOGÍA

Maria de los Angeles Tapia González
DRA. MARIA DE LOS ANGELES TAPIA GONZÁLEZ

RESIDENTE DEL 4TO AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA



NÚMERO DE PROTOCOLO

2000 - 690 - 0084

NIVELES SÉRICOS DE LEPTINA EN PACIENTES CON BOCIO TÓXICO DIFUSO EN FASES DE
HIPERTIROIDISMO EUTIROIDISMO E HIPOTIROIDISMO COMPARADOS CON INDIVIDUOS NORMALES

EDICIÓN
1998

1998

AGRADECIMIENTOS

A todos y cada uno de los que hicieron posible que llegara a mi meta.

Al Dr. David González Bárcena , Profesor Titular del curso de Endocrinología y Nutriología.

A los Médicos del departamento de Endocrinología: Dra. Alicia Ibarra Olmos, Dr. Manuel Vadillo Buenfil, Dr. Pedro Torres Ambriz, Dr. Francisco Javier Velázquez Chávez, Dr. Alejandro Correa Flores, Dra. Raquel Bañuelos Álvarez, Dr. Adolfo Cortez Morales, Dr. Andrés Muñoz Solís y a la Dra. Marisela Jiménez Sánchez, quienes me brindaron desinteresadamente sus conocimientos, experiencia y sentido humanitario.

A la Sra. Rocío Cuevas, quien día con día me impulsó a seguir adelante, siendo ella un gran ejemplo de superación.

Al personal del departamento de Medicina Nuclear en especial a la Dra. María Asunción Normandía Almeida, a la Química Gloria Bustamante Ramírez y a la señorita Angélica; sin cuya ayuda para efectuar las determinaciones hormonales, la realización de este trabajo habría sido imposible.

A las Dras. Margarita Torres Tamayo y Blanca Aguilar quienes me brindaron su ayuda en el análisis estadístico.

DEDICATORIA

A DIOS , por haberme señalado el camino que debería seguir y por haberme permitido llegar hasta esta meta que hoy culmina.

A MI MADRE. por sus innumerables esfuerzos y sacrificios por hacer de mí lo que soy en día.

A MIS HERMANOS, de quienes siempre tuve su apoyo moral y económico aún a pesar de sus limitaciones, impulsándome a superarme día con día.

A MI ESPOSO, RAUL, con quien he compartido estos cuatro años de residencia y aún en los momentos más difíciles siempre ha estado apoyándome.

A MI PEQUEÑA HIJA, LAURA ITZEL, en quien he experimentado la maravilla de la vida, solo con ver sus ojos.

A LOS PACIENTES, libros siempre abiertos, en quienes aprendí que todavía hay mucho que aprender.

RESUMEN

Título: Niveles séricos de leptina en pacientes con BTD en fases de hipertiroidismo eutiroidismo e hipotiroidismo comparados con individuos normales.

Objetivo: Determinar los niveles séricos de leptina en pacientes con BTD en sus fases de hipertiroidismo eutiroidismo e hipotiroidismo y compararlos con individuos normales.

Material y métodos: Se estudiaron 21 pacientes con BTD en fase de hipertiroidismo los cuales fueron captados en la Consulta Externa del HECMNR; se les dio tratamiento con I-131, continuaron en vigilancia por un lapso de 18 semanas y evaluados en sus fases de eutiroidismo e hipotiroidismo. En cada visita se les tomó perfil tiroideo y leptina matutina y nocturna que se midieron por RIA e IRMA respectivamente. El grupo control estuvo formado por individuos normales de características similares a los de los pacientes.

Resultados: El IMC para el grupo control fue de 25 ± 2.9 Kg/m². En el grupo problema en la fase de hipertiroidismo fue de 24.2 ± 3.5 Kg/m², en el eutiroidismo fue de 25.9 ± 3.9 Kg/m² y en el de hipotiroidismo fue de 26.8 ± 4.1 Kg/m². ($P < 0.005$) El promedio de los niveles de leptina en las pacientes hipertiroideas fue de 34.6 ± 14.37 ng/ml para LM y de 45.2 ± 25.4 ng/ml para la LN y en la fase de hipotiroidismo de 23.6 ± 12.8 ng/ml para la LM y de 36.2 ± 24.4 ng/dl para la LN ($P < 0.05$). El promedio de los niveles de LM en los pacientes hipertiroideos masculinos fue de 2.3 ± 1.1 ng/ml y de 3.7 ± 2.04 ng/ml en la LN y en los pacientes hipotiroideos de 3.8 ± 1.6 ng/ml en la LM y de 5.2 ± 1.7 ng/ml en la LN. ($P < 0.005$)

Conclusiones: Los niveles séricos de leptina se encontraron elevados en la fase de hipertiroidismo en las mujeres y bajos en los hombres, y en la fase de hipotiroidismo se encontraron bajos en ambos sexos; por lo que los niveles normales de hormonas tiroideas son necesarios para garantizar niveles adecuados de leptina sérica.

Palabras clave: Bocio tóxico Difuso, hipertiroidismo, eutiroidismo, hipotiroidismo, leptina.

SUMMARY

TITLE: Leptin serum levels in BTD patients in hyperthyroidism, euthyroidism and hypothyroidis phases in comparison with normal people.

OBJECTIVE: To determine the leptin serum levels in BTD patients in hyperthyroidism, euthyroidis and hypothyroidism phases in comparison with normal people.

MATERIAL AND METHODS: We studied 21 patients with BTD in hyperthyroidism phase recorded in the Outpatient Service of the Specialties Hospital at The National Medical Center La Raza, on I-131 treatment, followed by 18 weeks and evaluated in their euthyroidism and hypothyroidism phases. In each visit was taken thyroid function test and morning and nocturnal leptin levels were measured by RIA and IRMA, respectively. Control group was of normal people with characteristics similar to the patients.

RESULTS: The IMC to the control group was 25 ± 2.9 Kg/m². In the patients group in hyperthyroidism phase it was of 24.2 ± 3.5 Kg/m², in the euthyroid group of 25.9 ± 3.9 Kg/m² and in the hypothyroidism group of 26.8 ± 4.1 Kg/m² ($P < 0.005$). The mean leptin levels in the hyperthyroidism female patients was of 34.6 ± 14.37 ng/ml to LM and 45.2 ± 25.4 ng/ml to the LN and in the hypothyroidism phase it was of 23.6 ± 12.8 ng/ml and 36.2 ± 24.4 ng/ml to the LN ($P < 0.05$). The mean LM levels in the male hyperthyroidism patients was of 2.3 ± 1.1 ng/ml and of 3.7 ± 2.04 ng/ml in the LN and in the hypothyroidism patients it was of 3.8 ± 1.6 ng/ml in the LM and of 5.2 ± 1.7 ng/ml in the LN. ($P < 0.005$).

CONCLUSIONS: Leptin serum levels were high in the hyperthyroidism phase in the women and low in the men, and in the hypothyroidism phase were low in both; then the normal levels of thyroid hormones are necessary to grant good leptin serum levels.

KEY WORDS: Goiter, Toxic, Diffuse, Hyperthyroidism, Euthyroidism, Hypothyroidism, Leptin.

INTRODUCCION

La leptina es una hormona protéica producida exclusivamente en el tejido adiposo pardo, consta de 167 aminoácidos, fue descubierta en 1994 por Friedmann.(1,2) Durante algún tiempo se pensó que la leptina ejercía solamente una señal del tejido adiposo hacia el sistema nervioso central, para indicar la cantidad del tejido graso depositado en el cuerpo, estudios posteriores en animales y humanos pudieron demostrar que desencadenaba acciones neuroendócrinas tendientes al mantenimiento del peso corporal, porque incrementaba el gasto de energía y reducía la ingesta.

El ratón genéticamente obeso (ob/ob), tiene una deficiencia de leptina y la administración de esta hormona le corrige las alteraciones metabólicas, esto se conoce desde 1995 en que se logró su síntesis mediante tecnología recombinante, pero el extrapolar estos resultados al humano obeso ha sido difícil.(7,8,9,10)

Se sabe que los niveles circulantes de leptina en el humano están directamente relacionados con indicadores de obesidad, tales como el índice de masa corporal (IMC) o la cantidad de grasa corporal (11). Autores como Rosebaum y colaboradores han determinado que la leptina plasmática varía más directamente con la grasa absoluta que con el porcentaje de grasa corporal. (12) Dado que la leptina está incrementada en humanos obesos y que esta hormona juega un papel importante en la regulación del peso corporal, se ha sugerido que la obesidad humana cursa con una resistencia al efecto de leptina .(13) Este fenómeno es explicado por el aumento de grasa corporal, el cual se acompaña de baja sensibilidad a la insulina, que se compensa con un incremento en la secreción de ésta. (14,15)

En estudios experimentales se ha observado que la leptina exhibe un patrón diurno, con una elevación máxima a media noche. También se tiene documentada la variabilidad existente en los

... leptina en cada nivel del IMC, esto sugiere que distintos factores genéticos y ambientales diferentes a la adiposidad pueden regular las concentraciones de leptina. (19)

Las hormonas tiroideas incrementan la tasa metabólica basal y la termogénesis, incluyendo desacoplamiento de la fosforilación oxidativa; en ratas Wistar se ha demostrado el rol permisivo que tienen las hormonas tiroideas sobre los receptores $\beta 3$ adrenérgicos suprimiendo la expresión de la leptina y en otras que fueron tiroidectomizadas se encontró un incremento del RNAm de la leptina; sin embargo, las anomalías de la función tiroidea son frecuentemente asociadas a cambios en el peso corporal. Así los pacientes con hipotiroidismo usualmente tienen un incremento en el peso corporal y los hipertiroideos tienden a perder peso, por lo que el eje hipotálamo-hipófisis- tiroides puede influir en la secreción y metabolismo de la leptina. (16,17,18)

El Bocio tóxico difuso (BTD) representa la causa más frecuente de hipertiroidismo, con una frecuencia de 70%, afecta ambos sexos predominantemente al femenino, aparece a cualquier edad principalmente entre la tercera y cuarta década de la vida, es una enfermedad autoinmunitaria que se puede asociar a otros padecimientos del mismo tipo; en ella intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Se caracteriza por tirotoxicosis, bocio, oftalmopatía infiltrativa y dermatopatía, el diagnóstico se realiza en base al cuadro clínico del paciente y con los cambios bioquímicos en sus pruebas de función tiroidea (PFT) como lo son: elevación de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) con una Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) suprimida. Se cuenta con tres posibilidades terapéuticas como son : los fármacos antitiroideos (Metimazol, Carbimazol y Propiltiouracilo), radioyodo ($I-131$) y la cirugía. El mejor tratamiento y la tendencia a nivel mundial consensado es con $I-131$. (23,24,25)

Aún falta mucho por conocer de la leptina, sobre todo en los padecimientos tiroideos de los cuales hay muy pocos estudios y éstos han sido realizados principalmente en ratas ó en el síndrome

del eutiroides enfermo e induciendo tirotoxicosis con levotiroxina por un lapso de 10 días, pero no se han hecho investigaciones en pacientes con BTB por lo que, es necesario relizar estudios en éstos pacientes para conocer sus niveles séricos de leptina en sus fases de hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo y compararlos con individuos normales, para que los datos obtenidos sirvan de base para desarrollar estudios posteriores que ayuden a comprender mejor la obesidad y su posible tratamiento.

OBJETIVOS

1. Determinar los niveles séricos de leptina en pacientes con BTD en fases de hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo .
2. Determinar los niveles séricos de leptina en individuos normales, de características similares a los del grupo con BTD.
3. Comparar los niveles séricos de leptina de pacientes con BTD en fases de hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo con individuos normales del grupo problema.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Departamento Clínico de Endocrinología y Medicina Nuclear, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" (HE CMNR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); fue aprobado por el comité de Investigación y Ética del HE CMNR. Es un estudio abierto, prospectivo, transversal, observacional y comparativo. Los criterios de inclusión para el grupo problema fueron pacientes mayores de 16 años de edad, cualquier sexo, diagnóstico clínico y bioquímico de BTD en fase hipertiroidea y posteriormente en eutiroidismo e hipotiroidismo, con deseo de participar en el estudio y quienes aceptaron recibir tratamiento con I-131 según protocolo establecido para el tratamiento del BTD en el HE CMNR (El tratamiento que se instauró se basó en el tamaño del bocio representado en gramos y en los niveles de T3 en ng/dl (nanogramos por decilitro), de tal manera que si el bocio es menor de 40 g y los valores de T3 son menores de 400 ng/dl le corresponden 10 mCi (milicurios) de I-131, si el bocio es de 40 a 60 g y T3 se encuentra entre 400 y 600 ng/dl le corresponden 20 mCi y si el bocio es mayor de 60 g y T3 es mayor de 600 ng/dl le corresponden 30 mCi de I-131); todos firmaron la hoja de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: deseo de salirse del estudio; dejar de asistir a consulta. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron individuos mayores de 16 años de edad, cualquier sexo, con deseo de participar en el estudio, clínica y bioquímicamente eutiroides, todos firmaron la carta de consentimiento informado.

Se incluyeron en el estudio a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se les realizó apertura de expediente, historia clínica, examen físico completo el cual comprendió: talla, peso, índice de masa corporal ($IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$ y se expresa en Kg/m²: Kilogramos sobre metro al cuadrado). En el primer internamiento se les tomó una muestra

de sangre matutina en ayuno, determinando PFT y leptina matutina y una muestra nocturna a las 22:00 horas, sus concentraciones fueron medidas con RIA (Radioinmunoensayo) e IRMA (Radioinmunométrico) respectivamente; los valores normales de T3 son de 86-187 ng/dl, el de T4 es de 4.5-12.5 µg/dl (microgramos por decilitro), el de TSH es de 0.25-5.0 µUI/ml (microunidades internacionales por mililitro), el de leptina para mujeres es de 1.1-27.5 ng/ml (nanogramos por mililitro) y en hombres es de 0.5-13.8 ng/ml. Todos los reactivos pertenecieron a la casa comercial DSL-900 (Diagnostic Systems Laboratories) procedente de Webster, Texas, USA. Las muestras fueron tomadas por el Médico Residente que participó en el protocolo de investigación.

En el primer internamiento se programó la dosis de I-131 que se calculó de acuerdo a su cuadro clínico y alteraciones en su perfil hormonal. Los pacientes se citaron a la consulta externa de Endocrinología a las 3, 6, 9, 12, 15 y 18 semanas posteriores a la dosis de I-131, con PFT y en caso de presentar cuadro clínico y bioquímico de eutiroidismo se dió nueva orden de internamiento para realizar las determinaciones hormonales del punto basal, continuando su seguimiento en la consulta externa, una vez que se encontraron con el cuadro clínico y bioquímico de hipotiroidismo se internaron por última ocasión para realizar las determinaciones del punto basal e iniciar tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Con respecto al grupo control se incluyeron a individuos normales, voluntarios, de características similares a las del grupo control (sexo, edad, raza e IMC), a quienes se les tomaron las muestras citadas en el punto basal.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central para la descripción de variables individuales y para la comparación entre las diferentes fases se hicieron análisis de varianza (ANOVA); análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis multivariado, se estableció un valor α de 0.05. El análisis estadístico se realizó con Software SPSS versión 9.0 .

RESULTADOS

De los 21 pacientes con BTB en fase de hipertiroidismo, 14 eran mujeres (66.7%) y 7 hombres (33.3%); fueron 26 controles, 19 mujeres (73%) y 7 hombres (27%), todos reunieron los criterios de inclusión para el estudio. La edad promedio de cada grupo fue de 36.4 +/- 9.7 años (19 a 35) y de 34.1 +/- 9.4 años (16 a 53), respectivamente. (Tabla 1). El grupo de 26 a 35 años fue en el que se presentó la mayor frecuencia del BTB n= 9 (42.8%). (Figura 1) Los pacientes recibieron l-131 de acuerdo a su dosis calculada; posterior a su tratamiento presentaron incremento de peso y de su IMC, en ambos sexos. (Figuras 2 y 3)

El IMC fue: de 25 +/- 2.9 Kg/m² para el grupo control; 24.2 +/- 3.5 Kg/m² en el de BTB en la fase de hipertiroidismo; 25.9 +/- 3.9 Kg/m² en la de eutiroidismo y de 26.8 +/- 4.1 Kg/m² en la de hipotiroidismo. Todas mostraron un incremento del IMC con P<0.05 (Tablas 1, 4, y 5, Figuras 10 y 11).

El promedio de los niveles de leptina matutina en los controles femeninos fue de 26.8 +/- 15.67 ng/ml y de 27.9 +/- 14.9 ng/ml en la leptina nocturna, en las pacientes hipertiroides fue de 34.6 +/- 14.37 ng/ml para la leptina matutina y de 45.2 +/- 25.4 ng/ml para la leptina nocturna; en su fase de eutiroidismo fue de 35.6 +/- 23.1 ng/ml para la leptina matutina y de 37.4 +/- 22.6 ng/ml para la leptina nocturna y en la fase de hipotiroidismo de 23.6 +/- 12.8 ng/ml para la leptina matutina y de 36.2 +/- 24.4 ng/ml para la leptina nocturna con P<0.05 en las tres fases del BTB comparados vs con el control. (Figura 8, Tabla 3)

El promedio de los niveles de leptina matutina en los controles masculinos fue de 9.1 +/- 1.9 ng/ml y de 9.4 +/- 1.5 ng/ml en la leptina nocturna, en los pacientes hipertiroideos fue de 2.3 +/- 1.1 ng/ml en la leptina matutina y de 3.7 +/- 2.04 ng/ml en la leptina nocturna; en su fase de eutiroidismo fue de 3.9 +/- 2.8 ng/ml en la leptina matutina y de 6.1 +/- 3.8 ng/ml en la leptina nocturna y en su fase de hipotiroidismo de 3.8 +/- 1.6 ng/ml en la leptina matutina y de 5.2 +/- 1.7 ng/ml para la leptina nocturna con $P < 0.001$ en las tres fases del BTD vs con el control (Tabla 2)

Se evaluaron los niveles de leptina en la fase de hipertiroidismo, de acuerdo a los niveles séricos de T3, observando un incremento en la leptina tanto matutina como nocturna para ambos sexos, en el rango de 200 a 400 ng/dl. Las mujeres con una elevación de 39.26 ng/ml en la leptina matutina y de 50.76 ng/ml en la leptina nocturna y en los hombres de 2.65 ng/ml en la leptina matutina a 3.8 ng/ml en la leptina nocturna, con una ligera disminución a medida que se incrementaba aún más la T3. (Figuras 12 y 13).

El comportamiento de la leptina en relación con TSH tendió a la elevación en los pacientes femeninos a medida que se incrementaba la TSH, con una leptina matutina de 48.2 ng/ml y de 59.6 ng/ml en la leptina nocturna en relación al rango de 36 a 59 μ UI/ml de TSH y en los hombres se observó una pequeña elevación conforme se elevaba la TSH de 4.93 ng/ml en la leptina matutina a 5.8 ng/ml en la leptina nocturna en el rango de 36 a 50 μ UI/ml en la TSH, aún así quedó muy por debajo de las leptinas del grupo control. (Figuras 16 y 17)

Finalmente tanto la leptina matutina como la nocturna conservaron sus ciclos circadianos en ambos grupos de estudio.

DISCUSIÓN

Las enfermedades tiroideas influyen en el peso corporal e ingesta alimentaria. Así en la fase de hipertiroidismo se ha observado que el 85% de los pacientes muestran un descenso de peso y en el hipotiroidismo muestran un incremento del mismo en el 59% de ellos. Estos cambios en el peso corporal no son debidos a cambios en la ingesta de alimentos, al contrario, el apetito está incrementado en 65% de los pacientes hipertiroides y disminuido en 45% de los pacientes hipotiroides. (26)

Tomando en consideración que la leptina disminuye la ingesta alimentaria e incrementa el gasto de energía, de aquí surgió el interés por investigar los niveles séricos de leptina en pacientes con BTD en sus fases de hipertiroidismo, eutiroidismo e hipotiroidismo. En los resultados de este estudio se encontró que el BTD se presentó con mayor frecuencia entre la tercera y cuarta década de la vida, predominantemente en el sexo femenino como está descrito en la literatura mundial. (21,26) Los niveles de leptina mostraron una clara diferencia con respecto al sexo, siendo mayores en las mujeres que en los hombres, esto lo explica el hecho de que los estrógenos están involucrados en la regulación de la producción de leptina, como lo demostró Ostlund y Cols al administrar estrógenos tanto a ratas ooforectomizadas como a mujeres postmenopáusicas, observando un incremento en los niveles de leptina. (14, 20, 22, 25)

En los pacientes femeninos se encontró un incremento en los niveles séricos de leptina en la fase de hipertiroidismo y disminución en el hipotiroidismo, estos hallazgos sugieren que los cambios en los niveles séricos de leptina no son la causa de las alteraciones encontradas en el apetito en estos pacientes; el condicionante de estos cambios es el exceso de hormonas tiroideas quien ocasiona un incremento en el metabolismo basal y este a su vez un incremento en los

requerimientos calóricos y por consiguiente incrementa la ingesta alimentaria para proveer sustrato para la obtención de energía. Por otra parte la disminución de leptina puede contribuir a bajar el gasto de energía en el hipotiroidismo. Con respecto al IMC todas las pacientes mostraron un incremento en la fase de hipotiroidismo, pero en la gran mayoría sus IMC en la fase de hipertiroidismo se encontraban limitrofes entre eutróficos y sobrepeso y algunas con franca obesidad. Tomando en consideración que los niveles séricos de leptina parecen estar relacionados con el IMC, estos resultados pueden indicar que los niveles normales de hormonas tiroideas son necesarios para favorecer una adecuada expresión del gen de la leptina, como lo encontró Valcavi en su grupo de pacientes. (26)

Por otra parte en el grupo de pacientes masculinos encontramos los niveles séricos de leptina disminuidos en hipertiroidismo y ligero incremento en la fase de hipotiroidismo, pero muy por debajo de los niveles séricos de leptina del grupo control, esto puede ser explicado por el intenso catabolismo que sufrieron los pacientes, debido al exceso de hormonas tiroideas, ya que sus IMC en la fase de hipertiroidismo se encontraban en el rango de desnutrición y en la media de eutróficos; además de que el porcentaje de grasa corporal es menor en los hombres que en las mujeres. Esto pudiera explicarse por el incremento en el aclaramiento metabólico de la leptina, debido al hipertiroidismo como lo encontró Escobar en su grupo de estudio. (18, 21, 27)

Consideramos que el comportamiento tan diferente que mostraron los niveles séricos de leptina en la fase de hipertiroidismo e hipotiroidismo tanto en las mujeres como en los hombres, pudo haber sido por el intenso catabolismo que presentaron los hombres, ya que las mujeres a pesar del hipertiroidismo permanecían con un IMC límite entre eutróficos y sobrepeso e incluso algunas con obesidad, por lo que su porcentaje de grasa fue mucho mayor que el de los hombres que estaban en franco catabolismo, teniendo una mayor fuente para la síntesis y producción de leptina; además cabe mencionar que la insulina ejerce un efecto anabólico sobre la leptina por lo

que estas pacientes podrían estar cursando con hiperinsulinemia lo que pudo haber contribuido a un incremento en la síntesis de leptina en estas pacientes. (16, 23)

Los resultados que obtuvimos nos reflejan que los pacientes hipotiroideos a pesar de que ganaron peso e incrementaron su IMC, no incrementaron sus niveles de leptina como se había pensado inicialmente, por lo que en estos pacientes la ganancia de peso es debida fundamentalmente a una acumulación de glucosaminoglicanos , no así de grasa parda. Por lo que se requiere tener niveles normales de hormonas tiroideas para que se lleve una adecuada síntesis del gen de la leptina. Estos resultados motivan al estudio de otras patologías que también cursan con incremento en el peso corporal y probablemente pueden tener niveles bajos de leptina.

CONCLUSIONES

- 1.- Los niveles séricos de leptina se encontraron elevados en la fase de hipertiroidismo en las mujeres y bajos en los hombres.
- 2.- Los niveles séricos de leptina se encontraron bajos en la fase de hipotiroidismo en las mujeres y en los hombres mostraron una ligera elevación con respecto a su fase de hipertiroidismo.
- 3.- El IMC en los hombres mostró un incremento sustancial en la fase de hipotiroidismo con un ligero incremento en los niveles de leptina con respecto a sus niveles en el hipertiroidismo.
- 4.- El IMC en las mujeres mostró un incremento en el hipotiroidismo y una disminución en los niveles de leptina con respecto a sus niveles en el hipertiroidismo.
- 5.- El exceso de hormonas tiroideas incrementa el aclaramiento metabólico de la leptina si el catabolismo es excesivo en los pacientes. Los mecanismos de este efecto aún no han sido dilucidados.
- 6.- Las hormonas tiroideas son necesarias para garantizar los niveles normales de leptina sérica.

BIBLIOGRAFIA

1. Buchanan C, Mahesh V, Zamorano P, Brann D. Central nervous system effects of leptin. *Science* 1998; 9,4:146-50
2. Issa N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biological Chem* 1996; 270 ,46: 27728-33.
3. Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: A molecule integrating somatic energy stores,energy expenditure and fertility. *Science* 1998;9 ,3:117-24.
4. Scarpace PJ, Matheny, Pollock BH, Tuner N, Leptin increase uncoupling protein expression and energy expenditure. *Endocrinol Metab* 1997; 36: E226-30.
5. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 ,11:3647-54.
6. Nakata M, Yada T, Soegima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48 ,2:426
7. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine:A new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*1997; 82 ,9: 2771-76.
8. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T et al. Effects of the obese gene product on body weight in ob/ob mice. *Science* 1995; 269:540-3.
9. Weigle DS, Bukowsk TR,Foster DC, Holderman S, Kramer JM, Lasser G, et al. Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest* 1995;96:2065-70.
10. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269:546-49.
11. Dawson R, Pelleymounter MA, Millard WJ. Attenuation of leptin mediated effects by

- monosodium glutamate induced arcuate nucleus damage. *Endocrinol Metab* 1997;36:1.2
12. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998;70 ,3:472-7.
 13. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, Leibel RL. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 ,9:3424-7.
 14. Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP. Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study: effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy.
 15. Larsson H, Eimstahl S, Ahren B. Plasma leptin correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 1996; 45 ,11:1580-4.
 16. Saad MF, Khan A, Sharma A. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998;47 ,4:544-9.
 17. Cizza G, Lotsikas AJ, Licinio J, Gold PW, Chrousos GP. Plasma leptin levels do not change in patients with Cushing's disease shortly after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 ,8:2747-50.
 18. Escobar HF, Escobar del Rey F, Morreale G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997; 138 ,10: 4485-8.
 19. Bornstein SR. Leptin levels are elevated despite low thyroid hormone levels in the "Euthyroid sick" syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 ,12: 4278-9.
 20. Ostlund RE, Yang IW, Klein S. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 ,11:3909-13.
 21. Mantzoros CS, Rosen HN, Greenspan SL, Flier JS, Moses AC. Short-term hyperthyroidism has no effect on leptin levels in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 ,2: 497-9.
 22. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, Mori M. Estrogen

increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154 ,2:285-92.

23. Schwartz MV, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M. Evidence that plasma leptin and insulina levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 1997;20,9:1476-81.
24. Pombo M, Herrera EJ, Considine PV, Hermida RC. Nocturnal rise of leptin in normal prepubertal and pubertal children and in patients whit perinatal stalk transection syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82, 8:2751-54.
25. Matkovic V, Ilich JZ, Badenhop E, Skugor M. Gain in body fat is inversely related to the nocturnal rise in serum leptin in young females. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82, 5:1368-71.
26. Valcavi R, Zini M, Peino R, Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82 ,5:1632-34.
27. Mantzoros C, Qu D, Frederich R, et al. Activation of β_3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 1996; 45: 909-14.

TABLA 1. Edad y sexo de los pacientes y controles N= 47

	n	Edad	S E X O	
		en años	Femenino	Masculino
Controles	26	36.4 +/-9.7*	19 (73%)	7 (27%)
Pacientes	21	34.1 +/- 9.4*	14 (66.7%)	7 (33.3%)

*Los valores son expresados en media +/- desviación estandar

TABLA 2. IMC de controles y pacientes con BTD N =47.

	n	IMC
Controles	26	24.9 +/- 2.9*
BTD fase de hipertiroidismo	21	24.1 +/- 3.5*
BTD fase de Eutiroidismo	21	25.9 +/-3.9*
BTD fase de Hipotiroidismo	21	26.8 +/- 4.1*

*Los valores son expresados en media +/- desviación estandar

BTD= Bocio tóxico difuso

IMC= Indice de masa corporal

TABLA 3. Leptina matutina y nocturna en mujeres del grupo control vs mujeres con BTD N= 33

	Leptina matutina	Leptina Nocturna	P
Controles n= 19	26.81 +/- 15.67*	27.94 +/- 14.98*	NS
BTD fase de Hipertiroidismo n=14	34.60 +/- 14.37*	45.26 +/- 25.43*	<0.05
BTD fase de Eutiroidismo n= 14	35.66 +/- 23.14*	37.49 +/- 22.66*	NS
BTD fase de Hipotiroidismo n= 14	26.30 +/- 12.81*	6.27 +/- 24.43*	NS

*Los valores son expresados en media +/- desviación estandar

El valor de P fue obtenido por análisis de varianza (ANOVA)

BTD= Bocio tóxico difuso

NS= No significativo

TABLA 4. Leptina matutina y nocturna en hombres del grupo control vs hombres con BTD N= 14

	Leptina Matutina	Leptina Nocturna	P
Controles n=7	9.15 +/- 1.97*	9.42 +/- 1.49*	<0.05
BTD fase de Hipertiroidismo n = 7	2.37 +/- 1.18*	3.72 +/- 2.04*	<0.05
BTD fase de Eutiroidismo n= 7	3.98 +/- 2.8*	6.17 +/- 3.80*	<0.05
BTD fase de Hipotiroidismo n= 7	3.82 +/- 1.58*	5.25 +/- 1.75*	<0.05

*Los valores son expresados en media +/- desviación estandar
 El valor de P fue obtenido por análisis de varianza (ANOVA)
 BTB= Bocio tóxico difuso

TABLA 5. Leptina matutina y nocturna en mujeres del grupo control vs mujeres con BTD N- 33

		Leptina Matutina	Leptina Nocturna	P
Controles	n=19	28.51 +/- 3.50*	29.69 +/- 4.72*	<0.05
BTD fase de Hipertiroidismo	n= 14	36.29 +/- 4.07*	46.99 +/- 5.49*	<0.05
BTD fase de Eutiroidismo	n= 14	33.70 +/- 4.08*	35.47 +/- 5.50*	<0.05
BTD fase de Hipotiridismo	n= 14	21.57 +/- 4.08*	34.18 +/- 5.50*	<0.05

*Los valores son expresados en media +/- error estandar

El valor de P fue obtenido por análisis de covarianza (ANCOVA), se ajustó por índice de masa corporal de los controles.

BTB= Bocio tóxico difuso

TABLA 6. Leptina matutina y nocturna en hombres del grupo control vs hombres con BTD N= 14

	Leptina Matutina	Leptina Nocturna	P
Controles n=7	9.14 +/- 0.53*	9.42 +/- 0.93*	<0.005
BTB fase de Hipertiroidismo n= 7	3.31 +/- 0.57*	3.96 +/- 0.99*	<0.005
BTB fase de Eutiroidismo n=7	4.10 +/- 0.53*	6.20 +/- 0.93*	<0.005
BTB fase de Hipotiroidismo n=7	2.77 +/- 0.58*	4.97 +/- 1.0*	<0.005

*Los valores son expresados en media +/- error estandar

El valor de P fue calculado por análisis de covarianza (ANCOVA), ajustado por Índice de masa corporal de los controles.

BTB= Bocio tóxico difuso

**TABLA 7. Leptina matutina y nocturna en mujeres con BTD en sus tres fases
N=14**

	Leptina matutina	Leptina Nocturna	P
BTD fase de Hipertiroidismo n = 14	39.60 +/- 14.37 *	45.26 +/- 25.43*	<0.05
BTD fase de Eutiroidismo n= 14	35.66 +/- 23.14 *	37.49 +/- 22.66*	<0.05
BTD fase de Hipotiroidismo n= 14	23.60 +/- 12.81*	36.27 +/- 24.42*	<0.05

*Los valores son expresados en media +/- desviación estandar

El valor de P fue obtenido por análisis multivariado, siendo significativo en todos los casos al comparar al mismo paciente. en sus diferentes fases de la enfermedad.

BTD = Bocio tóxico difuso

Niveles normales de leptina en mujeres: 1.1-27.5 ng/ml

TABLA 8. Leptina matutina y nocturna en hombres con BTD en sus tres fases
N= 7

		Leptina matutina	Leptina nocturna	P
BTD fase Hipertiroidismo	n= 7	2.37 +/-1.18*	3.72 +/- 2.04*	NS
BDT fase de Eutiroidismo	n = 7	3.98 +/-2.80*	6.17 +/- 3.80*	NS
BTD fase de Hipotiroidismo	n=7	3.82 +/-1.58*	5.25 +/- 1.75*	NS

* Los valores son expresados en media +/- desviación estandar

El valor de P fue calculado con análisis multivariado, no siendo significativo al comparar al paciente entre sí en sus diferentes fases de la enfermedad

BTD= Bocio tóxico difuso

Niveles normales de leptina en hombres: 0.5-13.8 ng/ml

Frecuencia del Bocio Tóxico Difuso por grupos de edad

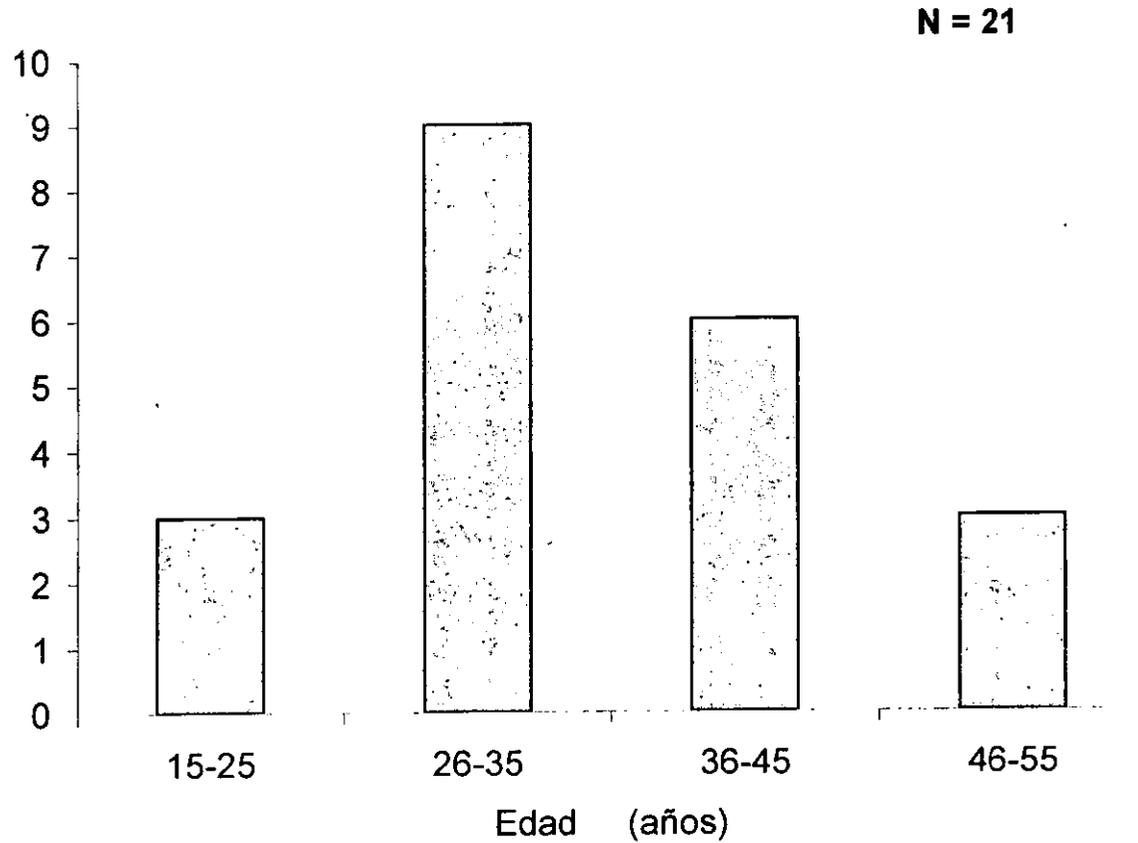


Figura 1. El Bocio tóxico difuso se presentó con una mayor frecuencia en el grupo de 26-35 años .

IMC en pacientes femeninos en sus tres fases del BTD

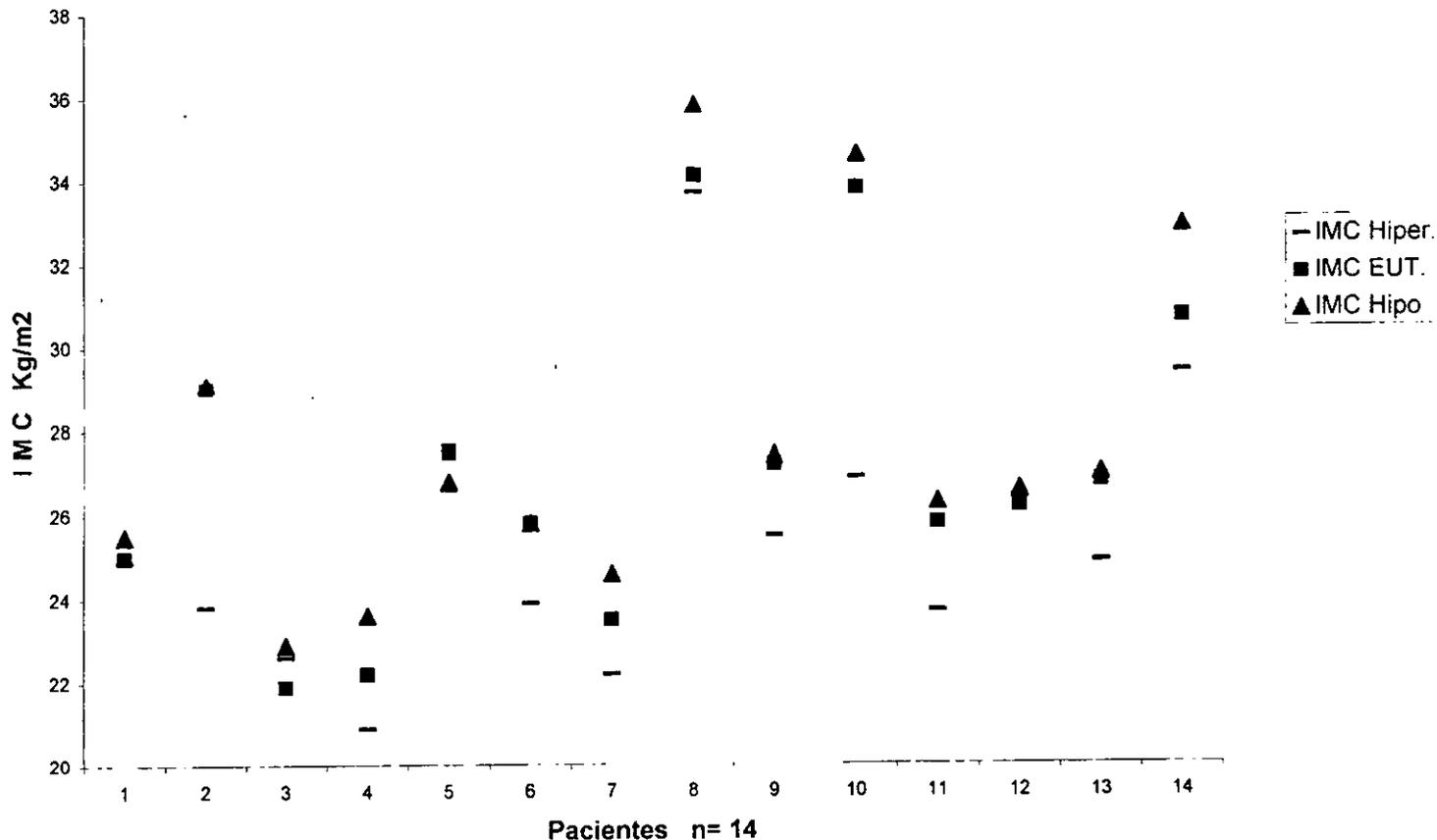


Figura 2. Comportamiento del IMC en las mujeres con BTD, apreciándose un incremento del mismo en la fase de hipotiroidismo con respecto a la de hipertiroidismo en todos los casos. $P < 0.005$ por análisis de varianza. BTD= Bocio tóxico difuso; IMC= Índice de masa corporal

IMC en pacientes masculinos con BTD en sus tres fases

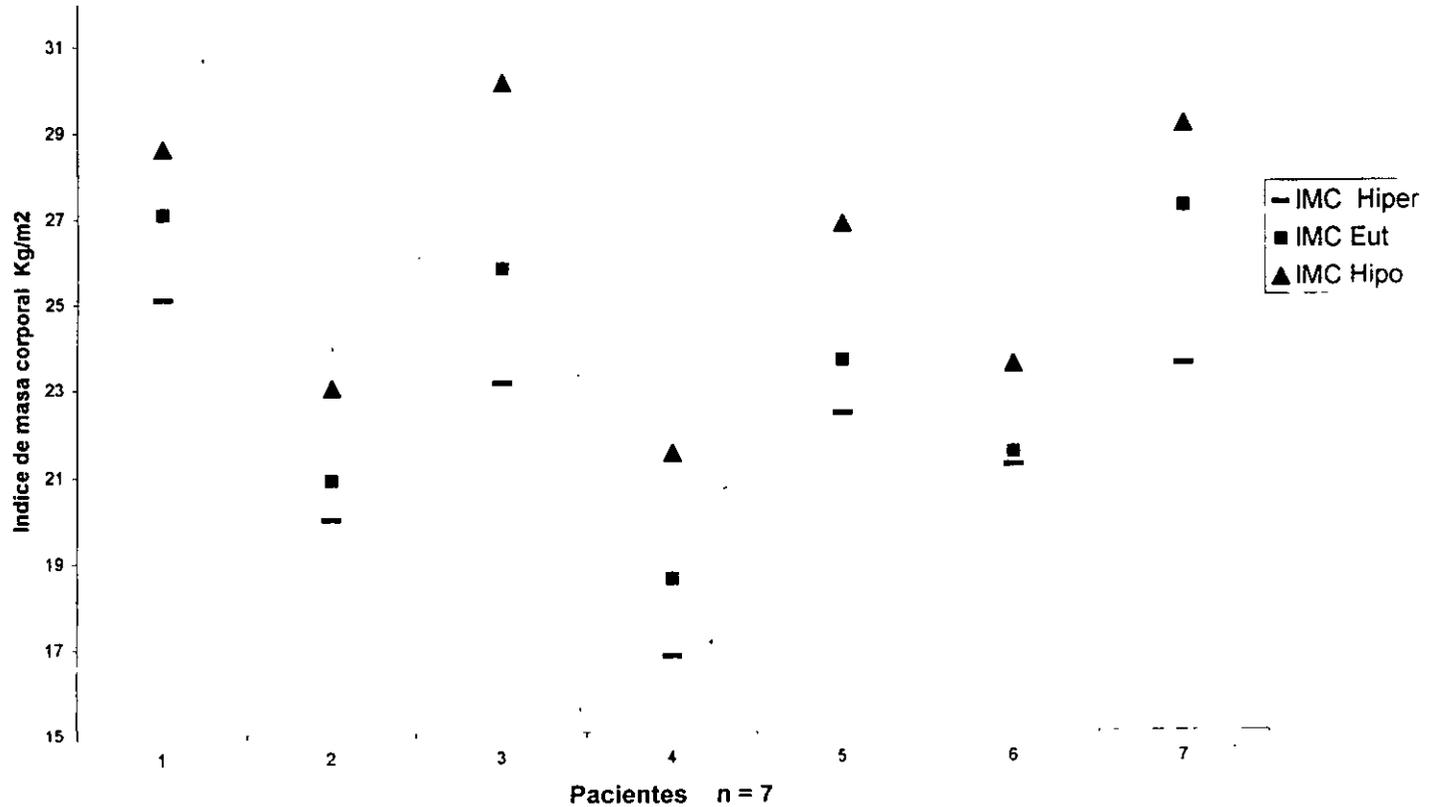


Figura 3. Comportamiento del IMC en los hombres con BTD, apreciándose un incremento del mismo en la fase de hipotiroidismo con respecto a la de hipertiroidismo en todos los casos. $P < 0.05$ por análisis de varianza. BTB= Bocio tóxico difuso ; IMC= Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en relación con el IMC en cada paciente femenino en sus tres fases del BTD

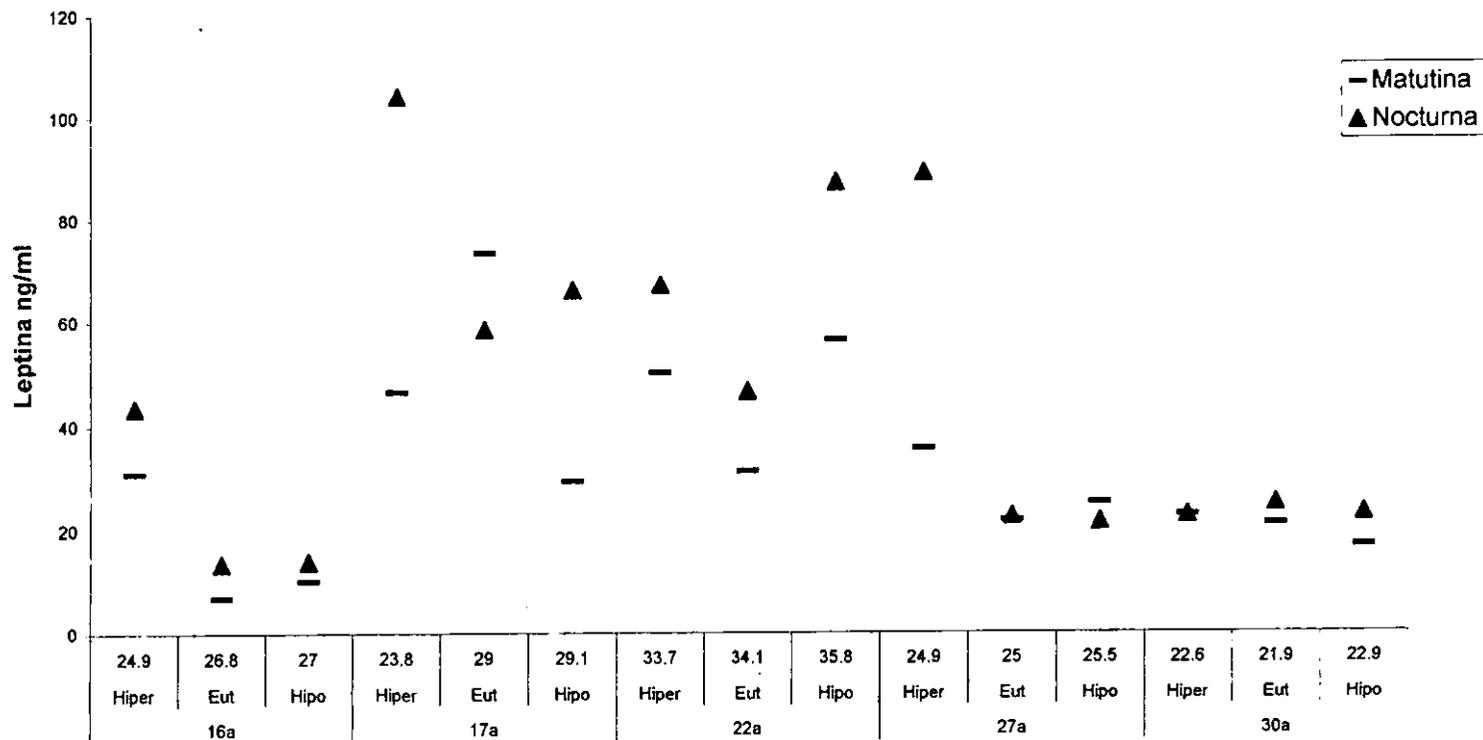


Figura 4. Descripción detallada de cada paciente femenino, apreciándose la edad, las tres fases del BTD y sus leptinas matutina y nocturna.

BTB= Bocio tóxico difuso; IMC= Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en relación con el IMC en cada paciente femenino en sus tres fases del BTD

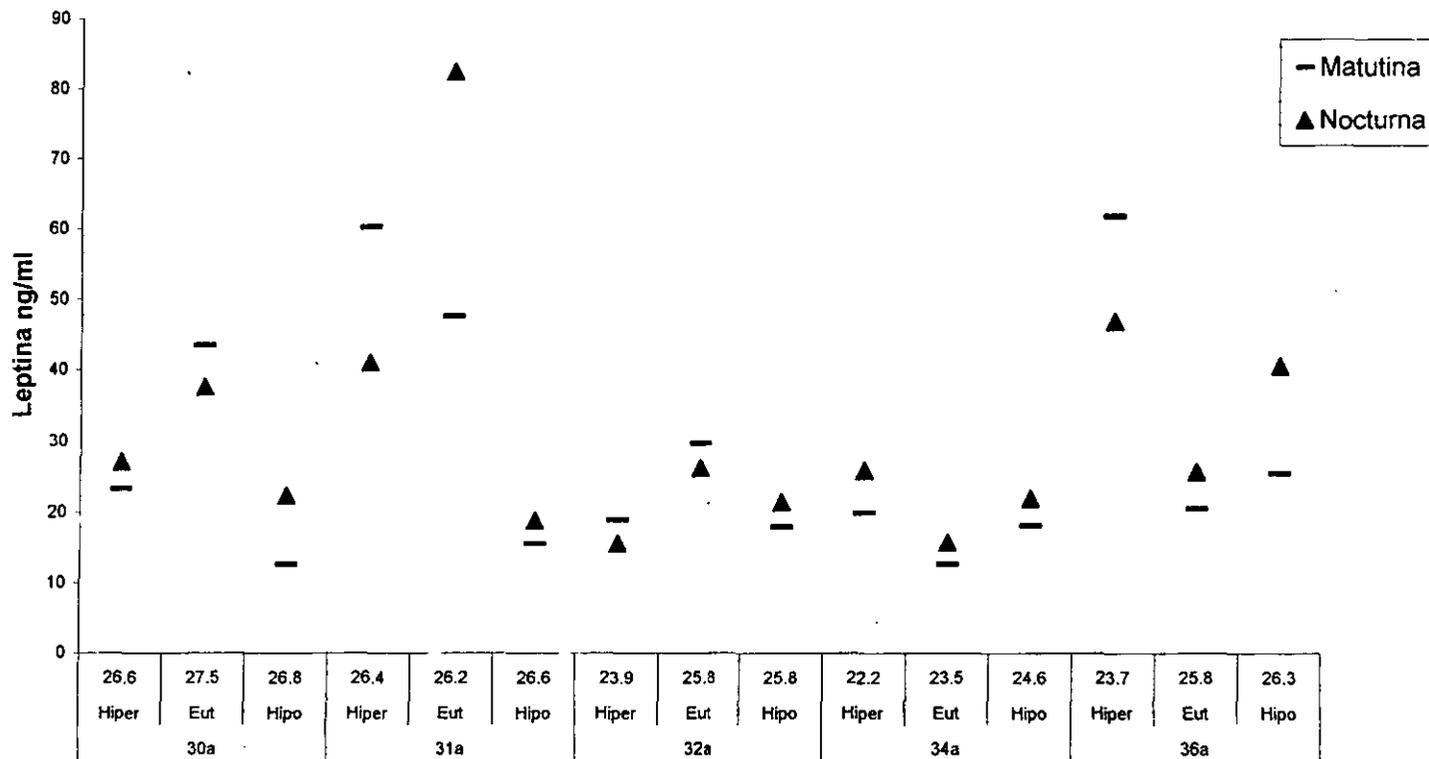


Figura 5. Continua descripción detallada de cada paciente femenino.
 BTB= Bocio tóxico difuso; IMC= Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en relación con el IMC en cada paciente femenino en sus tres fases del BTD

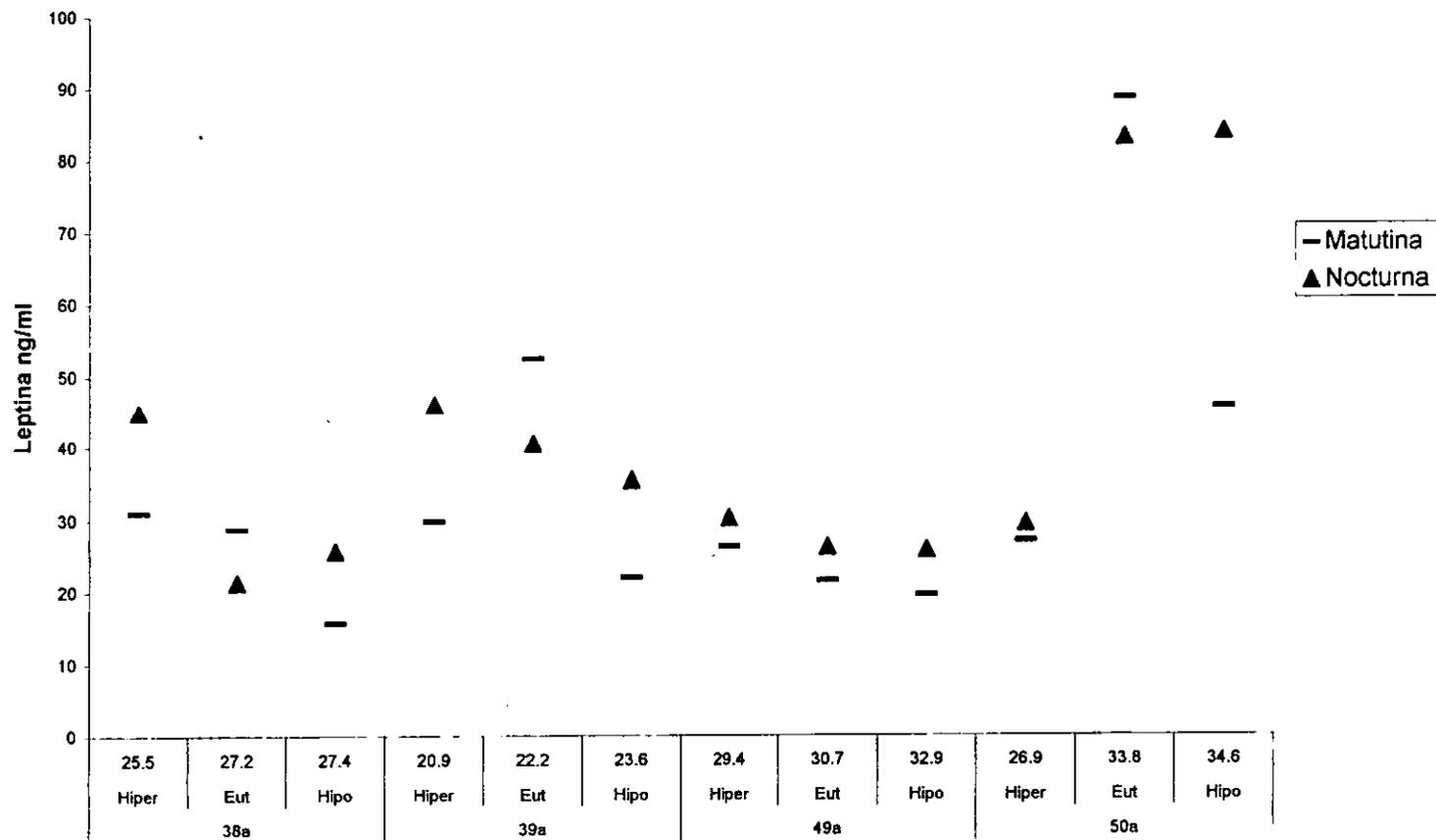


Figura 6. Continua descripción detallada de cada paciente femenino.
 BTD: Bocio tóxico difuso; IMC= Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en relación con el IMC en cada paciente masculino en sus tres fases del BTD

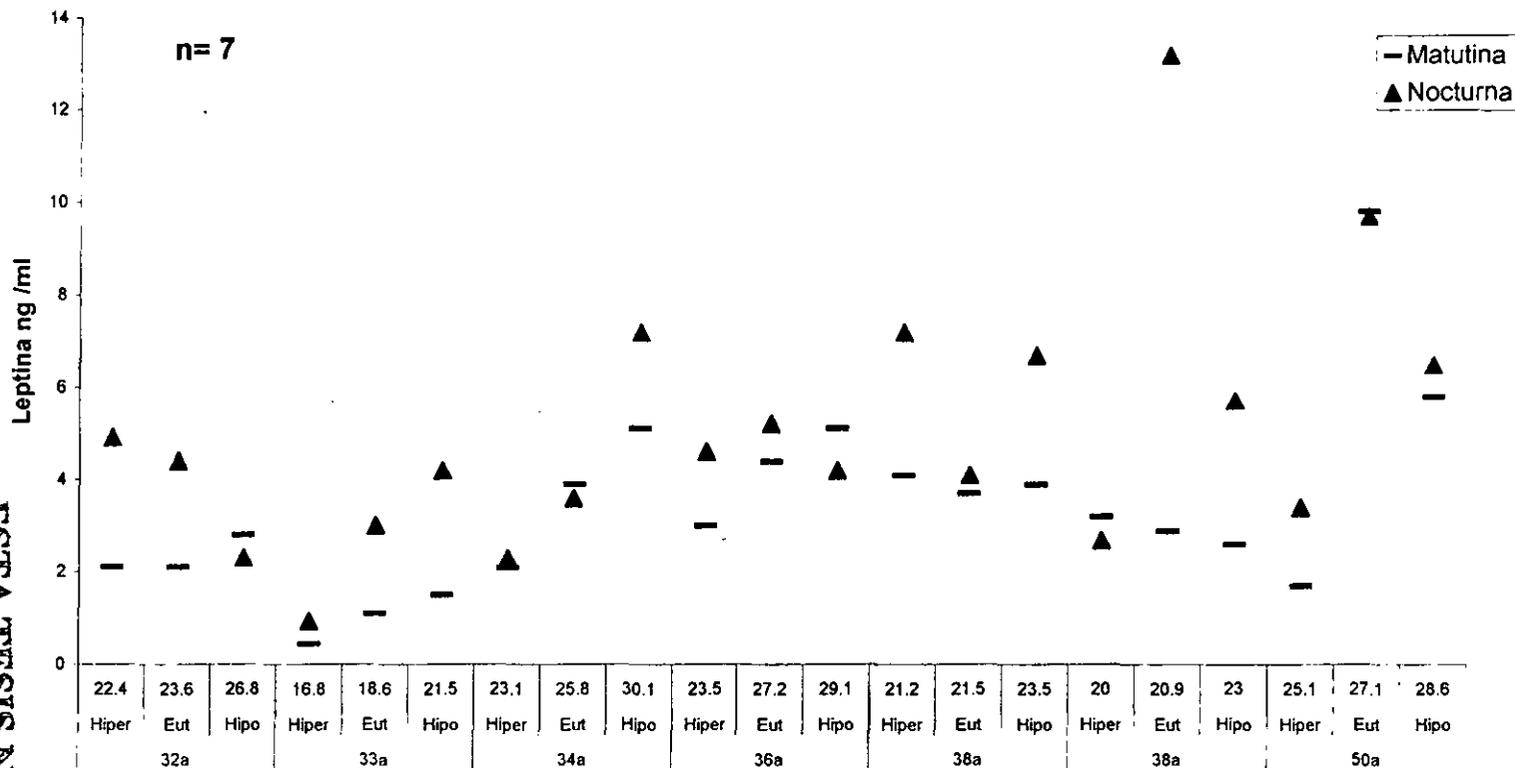


Figura 7. Descripción detallada de cada paciente masculino, apreciándose la edad, las tres fases del BTD y sus leptinas matutina y nocturna.

BTD= Bocio tóxico difuso; IMC: Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en mujeres del grupo control vs mujeres con BTD en sus tres fases

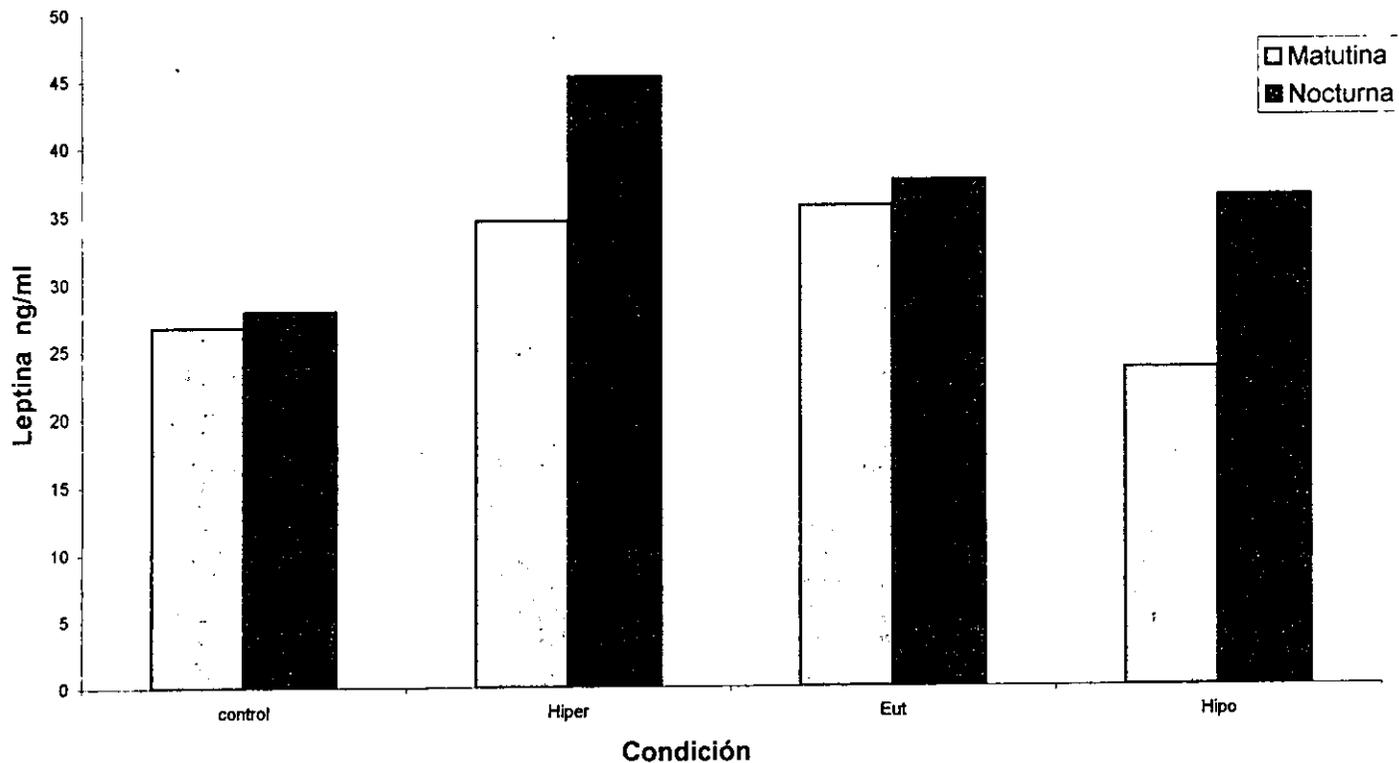


Figura 8. Comportamiento de la leptina matutina y nocturna en las tres fases del BTD comparadas con el grupo control, apreciándose un incremento de las mismas en el estado de hipertiroidismo y una disminución en la fase de hipotiroidismo. $P < 0.05$ vs Control por análisis de varianza
BTB= Bocio tóxico difuso

Leptina matutina y nocturna en hombres del grupo control vs hombres con BTD en sus tres fases

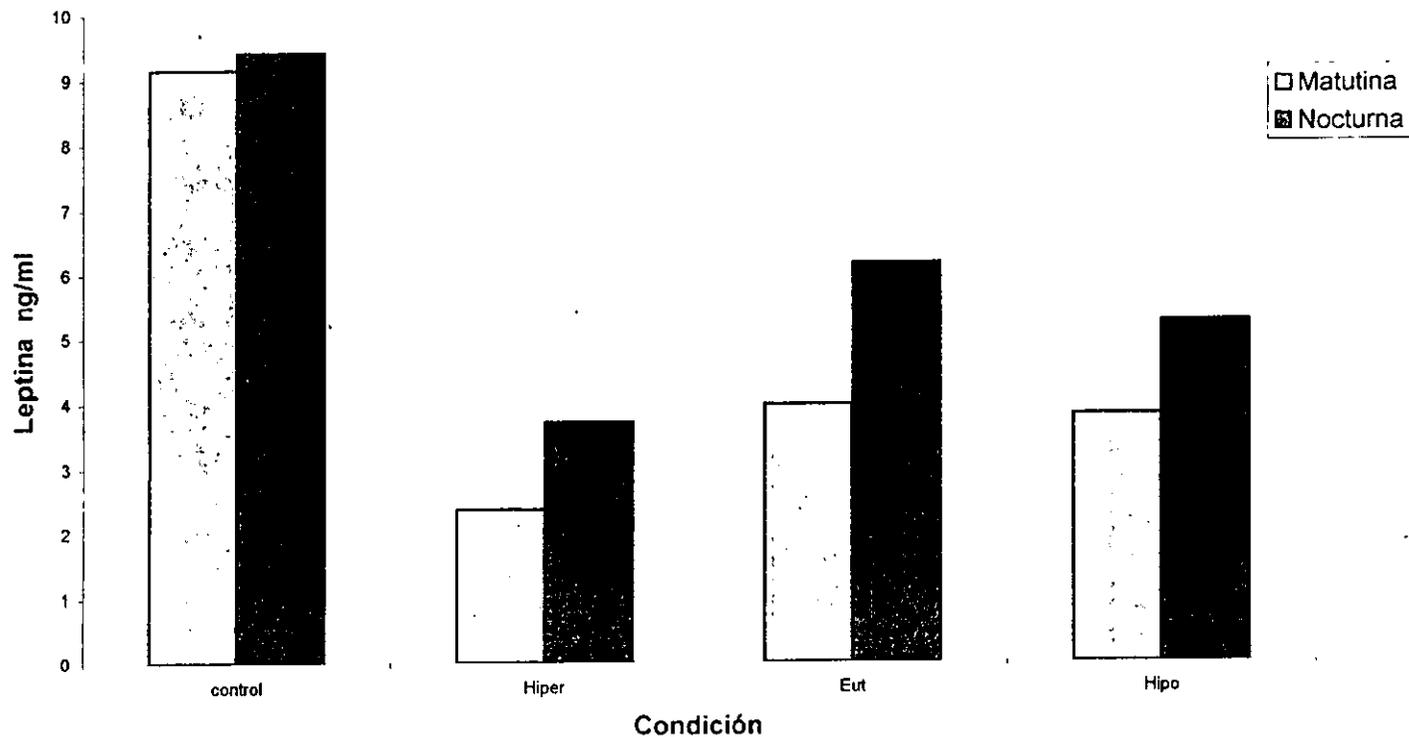


Figura 9. Comportamiento de las leptina matutina y nocturna en las tres fases del BTD comparadas con el grupo control, apreciándose una disminución de las mismas en la fase de hipertiroidismo con un modesto incremento en la fase de hipotiroidismo. $P < 0.001$ vs Control por análisis de varianza.
BTB= Bocio tóxico difuso

Leptina matutina y nocturna en relación con el IMC en mujeres con BTB

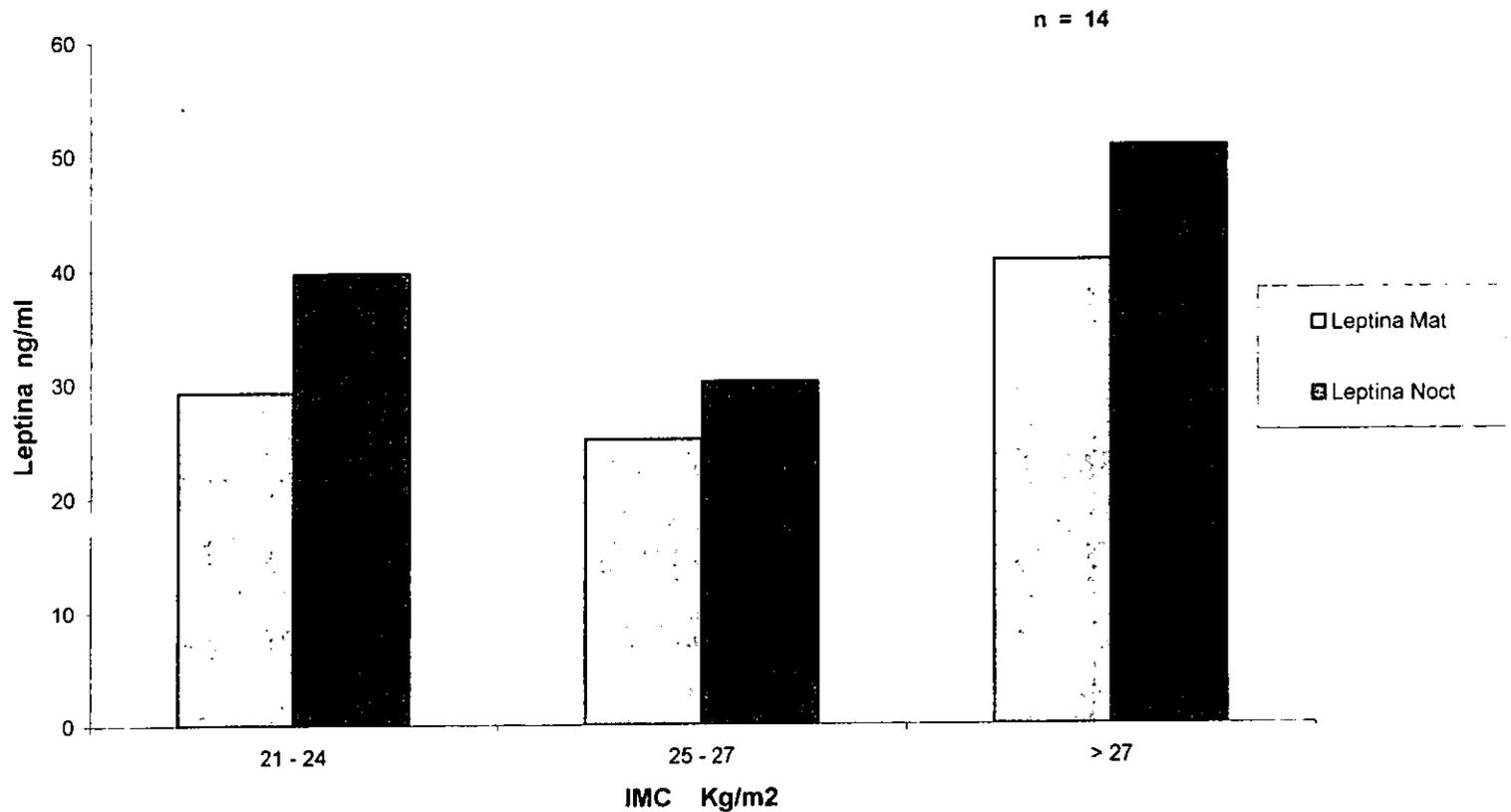


Figura 10. Se aprecia un incremento en los niveles séricos de leptina a medida que se incrementa el IMC
P < 0.001 vs controles por análisis de covarianza.
BTB= Bocio tóxico difuso; IMC= Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en relación con el IMC en hombres con BTD

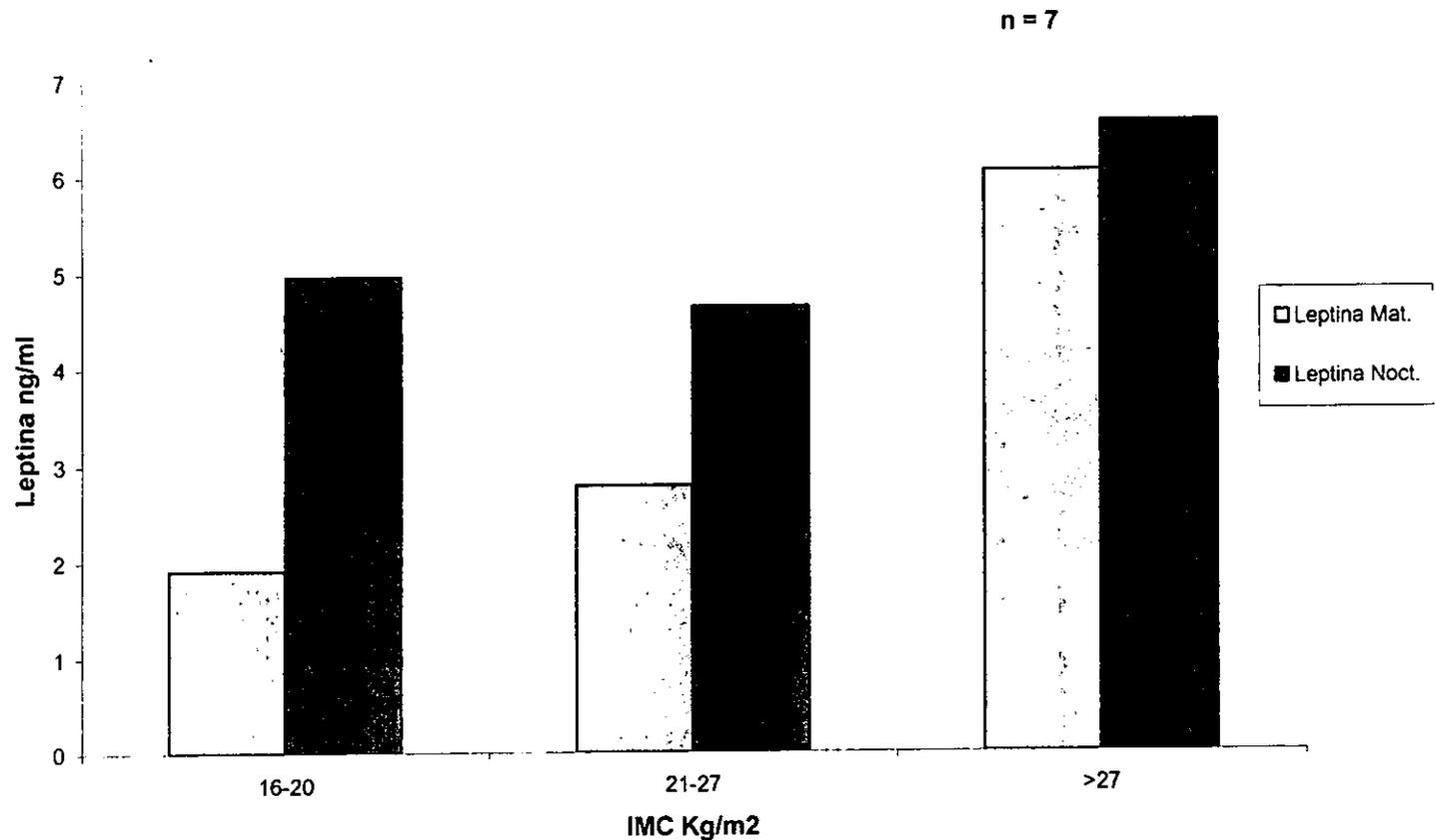


Figura 11. Se aprecia un incremento directamente proporcional tanto en la leptina matutina como en la nocturna con respecto al incremento en el IMC. $P < 0.001$ vs controles por análisis de covarianza
BTB= Bocio tóxico difuso; IMC= Índice de masa corporal

Leptina matutina y nocturna en relación a los niveles de triyodotironina en mujeres hipertiroideas

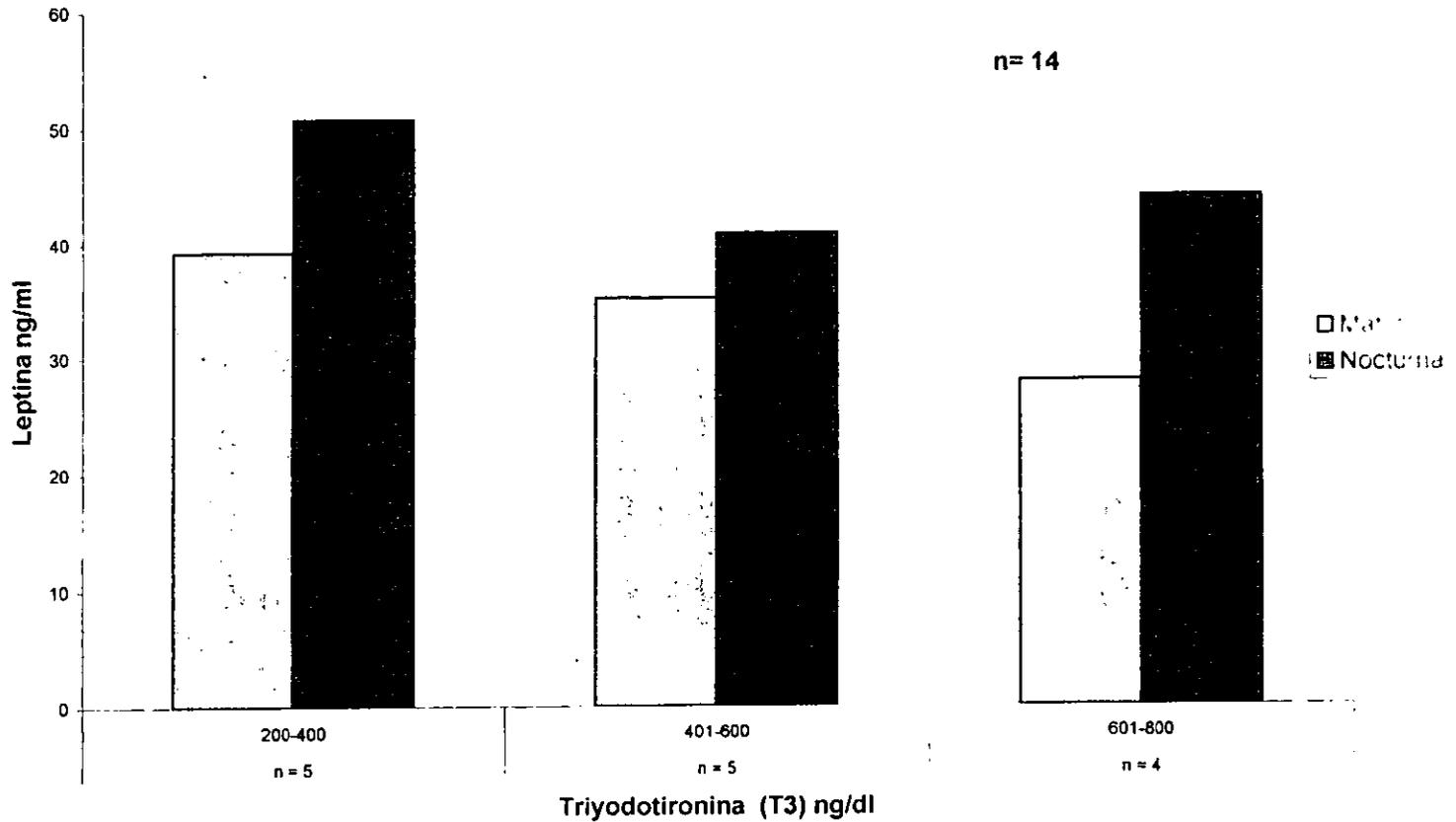


Figura 12. Se aprecia un incremento en los niveles de leptinas matutina y nocturna entre el rango de 200 a 400 ng/dl de T3 con un descenso gradual al incrementarse la T3 a más de 600 ng/dl

Leptina matutina y nocturna en relación a los niveles de triyodotironina en hombres hipertiroideos

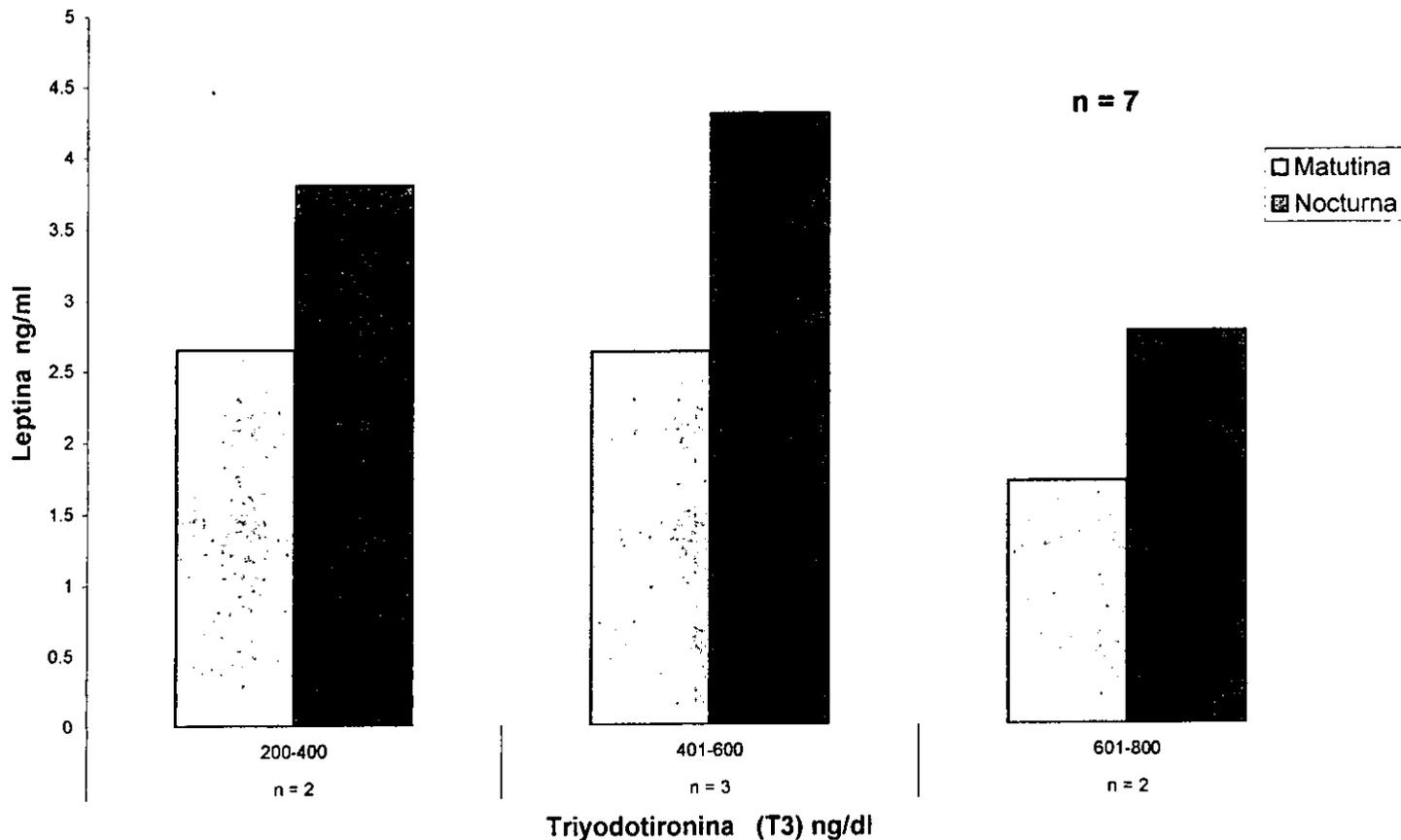


Figura 13. Se aprecia un incremento en los niveles de leptina tanto matutina como nocturna en el rango de 200 a 400 ng/dl de T3 con un ligero descenso cuando T3 se encuentra mayor de 600 ng/dl .

Leptina matutina y nocturna en relación con la tirotrópina en mujeres hipotiroideas

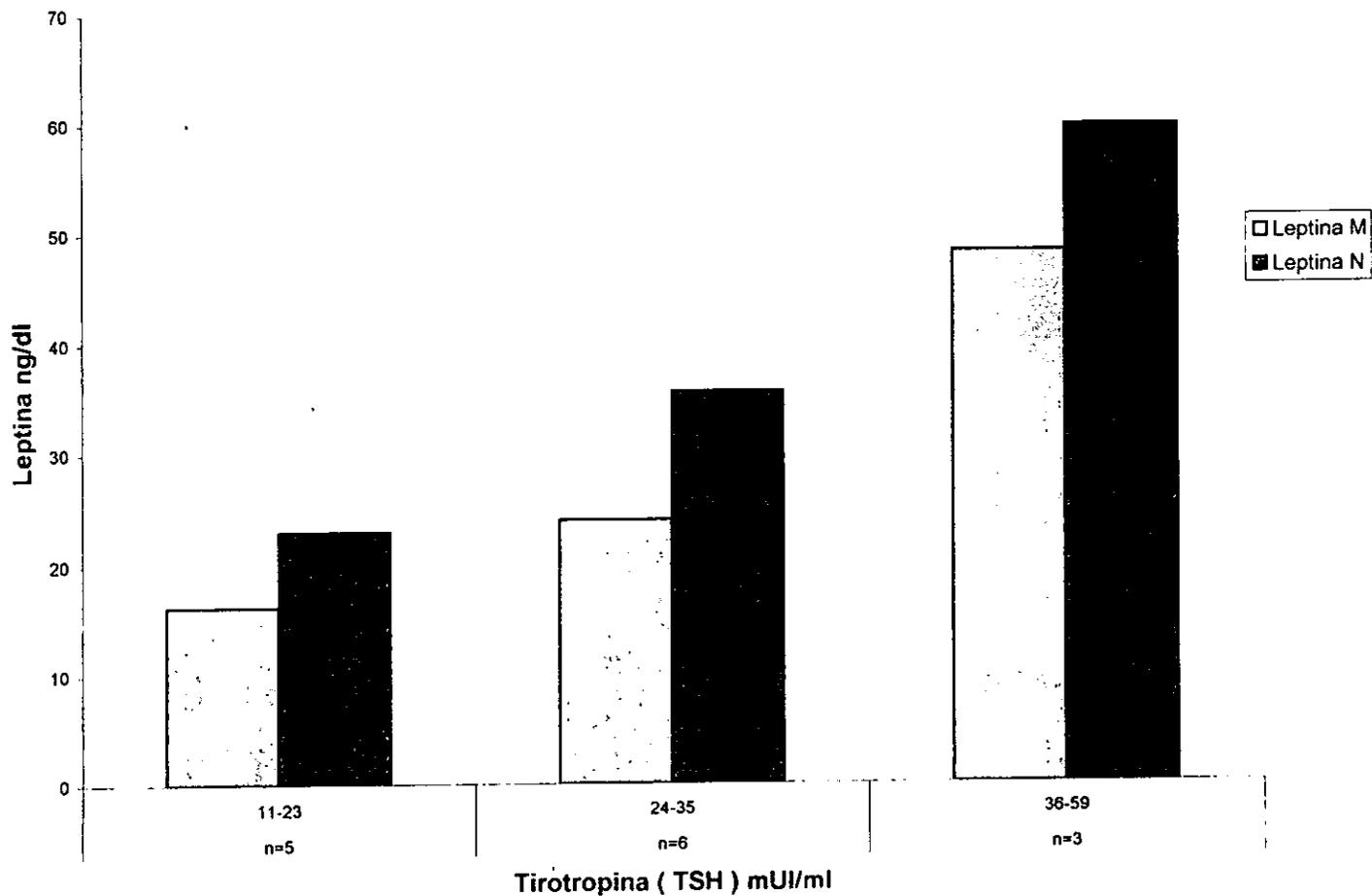


Figura 14. Se aprecia un incremento en los niveles de leptina en relación directa al incremento de la TSH en los pacientes hipotiroideos.

Leptina matutina y nocturna en relación con la tirotropina en hombres hipotiroideos

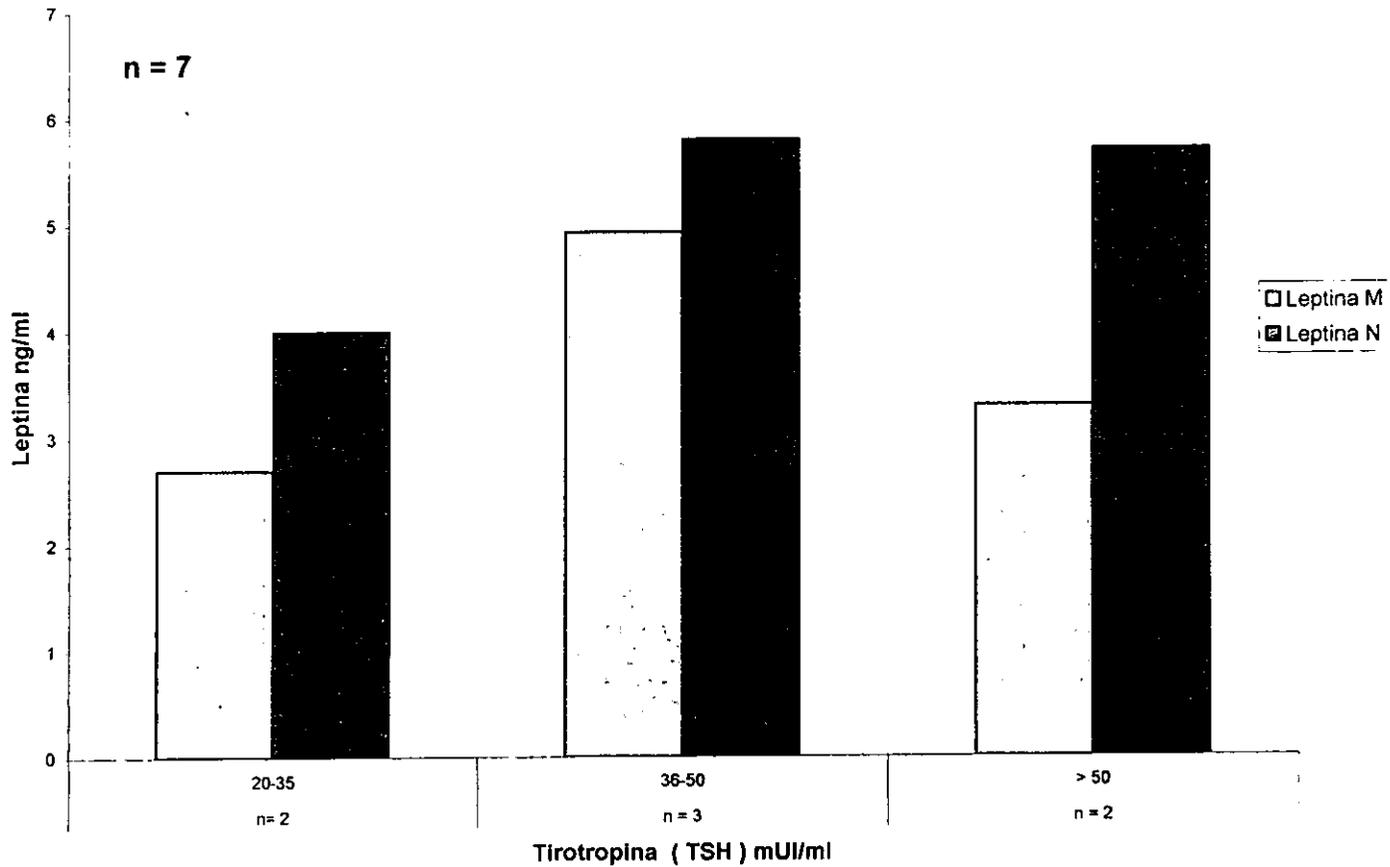


Figura 15. Se aprecia un ligero incremento en los niveles de leptina a medida que se incrementa la TSH en los pacientes hipotiroideos.