

LEPTINA Y HUESO

Desde que en 1994¹ se describió por primera vez la leptina, el producto de síntesis del gen *ob*, han sido muchos los trabajos publicados aportando un mejor conocimiento de los mecanismos que regulan el balance energético. Esta proteína se expresa principalmente en tejido adiposo blanco, pero también lo hace en tejido adiposo marrón, placenta, estómago y posiblemente en tejido mamario, circulando en sangre probablemente unida a una familia de *binding proteins*. Los niveles de leptina se correlacionan directamente con la cantidad de grasa y con el peso corporal. Es una hormona lipostática que informa al cerebro del estado de los almacenes de energía en el tejido adiposo y provoca cambios en el apetito y en el gasto energético. Es, por tanto, un importante eslabón de comunicación entre el tejido adiposo y el cerebro, desempeñando un papel fundamental en el control de los depósitos de grasa corporal. Por otra parte, también se conoce que leptina participa en los mecanismos implicados en el inicio del desarrollo puberal, informando al cerebro de la cantidad crítica de grasa almacenada necesaria para la iniciación de la pubertad, mantenimiento de los ciclos menstruales y capacidad reproductora².

Es bien conocido que los obesos están habitualmente protegidos frente a la osteoporosis, presentando un incremento de la densidad mineral ósea³. Clásicamente se ha atribuido este efecto protector a varios factores, efecto mecánico del exceso de peso sobre el tejido óseo, aumento de aromatización de andrógenos a estrógenos por el tejido adiposo, disminución de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y efecto directo de los altos niveles de insulina circulante sobre la formación ósea⁴. La relación entre obesidad y leptina ha abierto la posibilidad de que esta hormona pudiera tener influencia sobre el metabolismo óseo. Hasta la actualidad la información que conocemos sobre los posibles efectos de leptina en el hueso es escasa y discordante.

En ratones *ob/ob*, genéticamente deficientes de leptina, el tratamiento con leptina produce un incremento de la formación ósea⁵. En estudios realizados *in vitro* se ha observado que la incubación con leptina de células estromales de médula ósea favorece la diferenciación de éstas a osteoblastos, inhibiéndose la diferenciación a adipocitos, sugiriendo un papel fisiológico de la leptina sobre el hueso⁶. Sin embargo, el papel de leptina sobre el hueso observado en estudios *in vitro* o en animales de experimentación no parece confirmarse en estudios clínicos. Goulding⁴ observa que en mujeres postmenopáusicas existe una correlación positiva entre la densidad mineral ósea y los niveles de leptina, pero no encontró correlación entre leptina y los marcadores tanto de formación como de resorción ósea. Rauch⁷ no observa relación entre leptina y ninguno de los índices de densidad ósea ni marcadores de metabolismo óseo en mujeres pre y postmenopáusicas. Klein⁸ tampoco encuentra relación entre leptina y densidad mineral ósea en niños prepúberales o en los primeros estadios puberales. En un trabajo de Odabasi⁹ los niveles circulantes de leptina en un grupo de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis no fueron significativamente diferentes de los encontrados en el grupo utilizado como control. Aunque este autor encontró correlación entre las concentraciones de leptina y la densidad mineral ósea, ésta fue débil, no existiendo en el grupo control.

Recientemente han surgido datos que sugieren que la leptina puede desempeñar un papel diferente al hasta ahora postulado en el control de la masa ósea. Ducky¹⁰ observa que ratones deficientes de leptina o de su receptor, a pesar de asociar hipogonadismo e hipercortisolismo, presentan un incremento en la formación ósea. La administración intracerebroventricular de leptina, en estos ratones, produce una inhibición de la formación ósea, revirtiendo completamente el aumento de masa ósea. Estos datos sugieren que leptina, probablemente a través de sistemas hipotalámicos, participa en el control de la masa ósea. Podría parecer una contradicción el posible efecto inhibitorio de la formación ósea de leptina, ya que como hemos comentado con anterioridad los obesos presentan niveles elevados y están protegidos frente a la osteoporosis. Pero no es así, dado que los obesos son resistentes a los efectos biológicos de la leptina, habiéndose postulado un fallo parcial en el transporte de leptina al sistema nervioso central en la obesidad.

Por lo tanto, el verdadero papel de la leptina y su importancia sobre el hueso está aún por aclarar, abriéndose la posibilidad de que su manipulación farmacológica pueda tener implicaciones terapéuticas en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obesity gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
2. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680.
3. Albala C, Yáñez M, Deveto E, Sostin C, Zeballos L, Santos JL. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 1.027-1.032.
4. Goulding a, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density and to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 456-458.
5. Liu C, Grossmann A, Bain S, Strachan M, Puerner D, Bailez C, et al. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (Supl. 1): S115.
6. Thomas T, Gori F, Sundeep K, Jensen MD, Burguera D, Riggs L. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140: 1.630-1.638.
7. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio R, Schönau. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 453-455.
8. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3.469-3.475.
9. Odabasi E, Ozata M, Turan M, Bingöl N, Yöner A, Cakir B, et al. Plasma leptin concentration in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 170-173.
10. Ducky P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.

J.I. LARA CAPELLÁN
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.