

Resolución de las alteraciones metabólicas y endocrinológicas asociadas a la lipodistrofia congénita tras el tratamiento con leptina

 B. BONET^{a,b}, A.M. MARTÍN^a, M. ALAVES^b Y M. VIANA^b

RESOLUTION OF METABOLIC AND ENDOCRINOLOGICAL ALTERATIONS ASSOCIATED WITH CONGENITAL LIPODYSTROPHY AFTER LEPTIN TREATMENT

Congenital lipodystrophy is an uncommon entity characterized by the absence of subcutaneous adipose tissue and elevated insulin resistance. We report the case of a woman with congenital lipodystrophy and leptin deficiency (a hormone produced by adipose tissue, which, among other functions, plays a role in the regulation of food intake and intermediate metabolism). Notable among the patient's physical alterations were acromegalic features, acanthosis nigricans, and enlarged liver. Associated metabolic and endocrinological features were hyperglycemia, despite treatment with high-dose insulin, hypertriglyceridemia, low high-density lipoprotein cholesterol, amenorrhea, and steatohepatitis. The patient was enrolled in a clinical trial that administered leptin and showed complete remission of the metabolic and endocrinological alterations. The present report discusses the possible physiopathological mechanisms involved. We also discuss which findings could be exclusively due to leptin deficiency and which findings were probably due to the hyperinsulinism associated with congenital lipodystrophy, since both alterations are closely linked.

Key words: Diabetes mellitus. Leptin. Congenital lipodystrophy. Insulin resistance.

^aÁrea de Pediatría y Neonatología. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid. España. ^bFacultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo-CEU. Madrid. España.

La lipodistrofia congénita es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la ausencia de tejido adiposo subcutáneo y una elevada resistencia a la insulina. Se presenta el caso de una paciente con lipodistrofia congénita y déficit de leptina (hormona producida por el tejido adiposo, que interviene, entre otras funciones, en la regulación de la ingesta y el metabolismo intermediario). Entre las alteraciones físicas destacan rasgos acromegálicos, acantosis nigricans y hepatomegalia. Las alteraciones metabólicas y endocrinológicas asociadas fueron hiperglucemia, a pesar del tratamiento con elevadas dosis de insulina, hipertrigliceridemia, bajos valores de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, amenorrea y esteatohepatitis. Tras la inclusión de la paciente en un ensayo clínico donde se administró leptina se produjo la completa remisión de las alteraciones metabólicas y endocrinológicas. En el presente artículo se comentan los posibles mecanismos fisiopatológicos. Además se analiza qué hallazgos podrían deberse exclusivamente al déficit de leptina y cuáles al hiperinsulinismo asociado al cuadro, ya que ambas alteraciones están estrechamente ligadas.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Leptina. Lipodistrofia congénita. Resistencia a la insulina.

INTRODUCCIÓN

La lipodistrofia congénita es una enfermedad rara que se caracteriza por la ausencia de tejido adiposo subcutáneo y una elevada resistencia a la insulina¹. Recientemente se ha demostrado que el tejido adiposo no sólo es un órgano de almacenamiento de lípidos, sino que también es un órgano endocrino que secreta diversas hormonas, entre las que se incluye la leptina². La leptina desempeña un papel fundamental en la regulación de la ingesta²⁻⁴; así, en los casos donde existe un déficit de leptina o sus receptores están alterados se produce un aumento exagerado de ésta. También interviene en la regulación del metabolismo intermediario²⁻⁴, tanto de manera directa como indirecta a través de sus efectos sobre el sistema

Correspondencia: Dr. B. Bonet Serra.
 Unidad de Pediatría. Fundación Hospital Alcorcón.
 Avda. Budapest, 1. 28922 Alcorcón. Madrid. España.
 Correo electrónico: bbjbonet@fhalcorcon.es

Manuscrito recibido el 30-9-2004; aceptado para su publicación el 24-1-2005.

nervioso simpático. Finalmente, desempeña un papel relevante en la regulación de la secreción de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

Se presenta la historia de una paciente con lipodistrofia congénita y se analizan las alteraciones metabólicas y hormonales asociadas. Se evalúa el efecto de la administración sustitutiva de leptina sobre dichas alteraciones.

CASO CLÍNICO

Paciente de 12 años en el momento de su primera visita (edad actual, 23 años), que se referió a la consulta de endocrinología pediátrica por presentar un cuadro de lipodistrofia congénita.

No presentaba antecedentes familiares de interés. Padre y madre sanos con una talla respectiva de 175 y 166 cm.

La paciente pesó al nacer 3.400 g. Había presentado varios ingresos por dolor abdominal, más exacerbado en el hipocondrio derecho, sin que se pudiera determinar su etiología. Refería el inicio de desarrollo mamario a la edad de aproximadamente 9 años y no había presentado la menarquia. El resto de antecedentes sin interés.

En la exploración física, en la primera visita, a los 12 años, presentaba una talla de 175,2 cm ($p > 97$), (en la actualidad, su talla es de 178 cm); un peso de 60,5 kg (P_{90-97}) y un índice de masa corporal (IMC) de 19,8 kg/m². Mostraba rasgos acromegálicos (mandíbula inferior prominente y manos y pies grandes) y una marcada masa muscular; carecía de tejido adiposo subcutáneo y presentaba una hepatomegalia de 17 cm por debajo del margen costal, así como zonas de marcada acantosis nigricans en la nuca, las axilas, la región antecubital y la cara interna de los muslos. Tenía tejido glandular en ambas mamas, pero carecía de tejido adiposo, compatible con un estadio de Tanner IV-V. El resto de su examen físico era normal.

Revisión de los aspectos más relevantes de su evolución por sistemas y/o órganos

Metabolismo hidrocarbonado

Inicialmente, se observó hiperinsulinemia con normalidad glucémica. Alrededor de los 13-14 años ya presentaba una curva de tolerancia oral a la glucosa patológica, según criterios de la Asociación Americana de Diabetes, con valores de glucemia basales de 103 mg/dl y tras una sobrecarga oral de 75 g de glucosa, de 207 y 244 mg/dl, respectivamente, a los 60 y 120 min. Inicialmente se trató con hipoglucemiantes orales (metformina y glipizide). Al no controlarse la glucemia se inició tratamiento con insulina, con una dosis diaria de 800-1.200 U, dividida en 3 dosis de una mezcla de 150 U de NPH y 90-150 U de regular (la dosis más alta se utilizaba en épocas de exámenes escolares o de estrés). En 2001, y ante el conocimien-

TABLA 1. Evolución de diferentes parámetros metabólicos y hormonales antes y después del tratamiento con leptina

	Años previos	Antes del inicio	Con la dosis de mantenimiento
Glucosa en ayunas (mg/dl)	80-250	80-300	93
HbA _{1c} (%) (4,0-5,2%)	7-10,8	8,7	4,3
Insulina (mU/l)	36,2	110	11,5
Péptido C (0,5-3,0)	3,66	< 0,4	2,5
GOT (U/l)	80-160	40	19
GPT (U/l)	113-226	54	20
GGT (U/l)	120-190		
Triglicéridos (mg/dl)	400-6.000	700	109
Colesterol (mg/dl)	200-500	264	131
LDL (mg/dl)	-	58	67
HDL (mg/dl)	25-35	36	32
Estradiol (pg/ml)	46	57,3	22,8-87
FSH (U/l)	4,8	3	5
LH (U/l)	40	9	5
Androstendiona (ng/ml)	2	3	1,3
DHEA (ng/ml)	1.845	2.430	1.100
17-OH progesterona (ng/ml)	1,3		
Testosterona total (ng/dl)	49-70	166	27
Testosterona libre (pg/ml)	156	63,1	5,4
GH (ng/ml)		1,8	
IGF-1 (ng/ml)	414-719	148	173
IGFBP-3 (ng/l)	3,89-5,87	-	-
Leptina (ng/ml)		ND	

En los valores de hormonas sexuales no se describe la fase del ciclo, al no presentar ciclos menstruales regulares. HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; GOT: transaminasa glutámico-oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gammaglutamil-transpeptidasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; FSH: hormona foliculostimulante; LH: hormona luteinizante; DHEA: dehidroepiandrosterona; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1; IGFBP-3: proteína transportadora de IGF tipo 3; ND: no detectable.

to de que algunos autores describían la asociación de la lipodistrofia congénita con el déficit de leptina, se realizó una determinación de leptina en plasma, con valores indetectables y se solicitó su inclusión en un ensayo clínico que se estaba realizando en los National Institutes of Health (NIH), donde se incluyó. En la actualidad, recibe dicho tratamiento, y se ha retirado la administración de insulina e hipoglucemiantes orales.

Metabolismo de las lipoproteínas

Desde su primera visita, presentó unos valores plasmáticos de triglicéridos y colesterol muy elevados (tabla 1). En algunas fases de su vida, y en particular coincidiendo con los exámenes, fue ingresada por dolor en el hipocondrio derecho y elevación de los triglicéridos, que alcanzaron valores de 6.000 mg/dl. Tras el tratamiento con leptina, su dislipemia se ha resuelto (tabla 1).

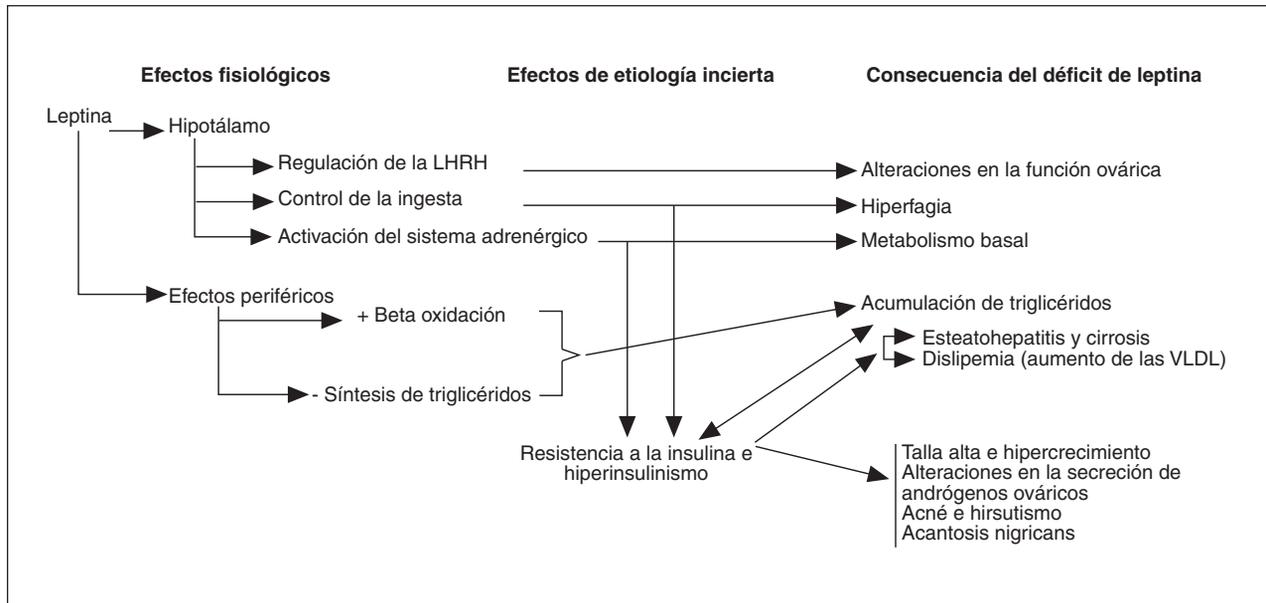


Figura. 1. Principales consecuencias metabólicas y hormonales secundarias al déficit de leptina.

Hígado

Ya desde su primera visita tenía una clara hepatomegalia, así como elevación de las transaminasas (tabla 1). El cuadro era asintomático, salvo en algunos episodios de descontrol de las glucemias, en que refería dolor en el hipocondrio derecho. Las ecografías que se realizaron inicialmente fueron compatibles con un cuadro de esteatosis. En una biopsia realizada a los 15 años de edad se observó la presencia de un hígado graso y fibrosis intersticial, compatible con un cuadro de esteatohepatitis y cirrosis. Desde que inició el tratamiento con leptina se han resuelto la hepatomegalia y la esteatohepatitis.

Gónadas

A pesar del desarrollo mamario relativamente temprano (ya presentaba tejido mamario a los 9 años, y éste era claramente manifiesto a los 12), tuvo la menarquia a los 15 años, y desde esta fecha hasta el inicio del tratamiento con leptina sólo presentó 3-5 menstruaciones en 7 años. Las ecografías pelvianas mostraban la presencia de numerosos quistes en el ovario. Con el tratamiento con leptina presenta menstruaciones regulares y en la ecografía pelviana se observan una estructura uterina normal y unos ovarios con quistes foliculares.

Equilibrio energético

En los años previos al tratamiento con leptina tenía mucho apetito, lo que le obligaba a realizar frecuentes comidas. Tras el tratamiento con leptina perdió peso (alrededor de 15 kg) y, según describen tanto ella como su familia, su apetito se ha normalizado.

Crecimiento

Desde pequeña su talla ha estado por encima del percentil 97, con una talla final sensiblemente superior a la talla genética (que era de aproximadamente unos 164 cm). También presenta rasgos acromegaloides (mentón prominente, manos y pies grandes, en la actualidad calza un número 43).

Alteraciones cutáneas

Ya desde el inicio de su seguimiento presentó acantosis nigricans en la nuca, la axila, la cara interna de los muslos y la región antecubital.

DISCUSIÓN

Sobre la evolución tras tratamiento con leptina (fig.1), nuestra paciente ha presentado durante los primeros 21 años de su vida una enfermedad con elevada resistencia a la insulina y graves alteraciones metabólicas y endocrinológicas que en algunas ocasiones representaron un peligro para su vida: los valores plasmáticos elevados de triglicéridos eran un factor de riesgo de pancreatitis. La etiología del proceso era desconocida, y si bien se había asociado a posibles alteraciones en los receptores de la insulina, el único tratamiento ofertado era paliativo, es decir la administración de altas dosis de insulina que permitían mejorar el cuadro metabólico, a expensas de significativos efectos secundarios.

Datos publicados en los últimos 4 años señalan que el origen de las alteraciones hormonales y metabólicas es el déficit de leptina^{5,6}, hormona producida principalmente por el tejido adiposo, del que carece esta pa-

ciente. De hecho, los valores de leptina en sangre eran indetectables, y lo que es más relevante, sus alteraciones metabólicas desaparecieron tras su administración. Todavía son numerosos los aspectos desconocidos sobre la fisiología de la leptina, especialmente sus efectos directos en los tejidos periféricos. Se sabe que actúa en el hipotálamo donde regula los mecanismos de saciedad^{3,4} (en nuestra paciente su administración produjo una clara disminución de su apetito y de la ingesta), y sobre el sistema nervioso adrenérgico, con el incremento del metabolismo basal^{3,4}. Estudios en animales y en cultivos celulares han puesto de manifiesto que la leptina puede actuar periféricamente haciendo que aumente la beta oxidación de los ácidos grasos y disminuya su esterificación en forma de triglicéridos⁷. Estos efectos tienen lugar en diferentes tejidos, incluido los islotes pancreáticos, el músculo, el tejido adiposo y el hígado⁷.

Efectos de la leptina sobre el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

La leptina parece desempeñar un papel relevante en la función gonadal, tanto en el inicio de la pubertad como en la regulación de la secreción de LHRH^{8,9}. Este hecho no se ve reflejado en el presente caso pues presentaba ya telarquia a una edad temprana, signo de haber iniciado la pubertad, a pesar de carecer de leptina. De hecho, inició la pubertad a una edad relativamente temprana, posiblemente mediado por una aceleración en la maduración ósea dada la relación existente entre la edad ósea y el inicio de la pubertad inducida por los elevados valores de insulina, a través de un mecanismo de unión con el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)¹⁰. Aunque no disponemos de datos antes de los 12 años, a esta edad nuestra paciente ya había prácticamente alcanzado su talla adulta y, por tanto, se había producido el cierre del cartílago de crecimiento, fruto de la mencionada aceleración en la maduración ósea.

La leptina también desempeña un papel relevante en la regulación de la secreción de gonadotropinas y, por consiguiente, en la función ovárica. Esto se pone de manifiesto en el presente caso por el hecho de haber presentado menstruaciones irregulares hasta los 21 años (en los 7 años previos al tratamiento con leptina, sólo había tenido 4-5 menstruaciones), y desde que se inició el tratamiento con leptina presenta menstruaciones regulares.

El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina también producen alteraciones en la función ovárica, especialmente en la síntesis de andrógenos por las células de la teca del ovario, con la alteración de sus valores plasmáticos^{11,12}. También, el hiperinsulinismo disminuye la producción hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales¹², lo que favorecería el aumento en la concentración de testosterona libre, como presentaba este paciente (tabla 1). En la tabla 1 se observan los valores de testosterona total y libre así

como los de androstendiona y dehidroepiandrosterona, que disminuyeron con el tratamiento con leptina, al desaparecer la resistencia a la insulina.

Por tanto, la amenorrea que presentaba esta paciente posiblemente se debía a una combinación de factores, unos mediados por los efectos de la leptina en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal y otros por los efectos de la insulina sobre la síntesis de hormonas en el ovario.

Equilibrio energético

Como cabría esperar, ante un paciente con un déficit de leptina, la paciente presentaba polifagia. Sin embargo, en este caso el déficit de leptina no dio lugar a una obesidad mórbida, ya que la paciente no dispone de tejido adiposo. Esto es claramente diferente de otras situaciones donde existen alteraciones en la leptina o sus receptores, situación donde la polifagia produce una obesidad morbida. Sin embargo, en el presente caso al disminuir la ingesta tras el tratamiento con leptina disminuyó su masa muscular y perdió peso. Es posible que esta pérdida de peso se deba, en parte, a una disminución en el contenido de grasa del músculo; desgraciadamente no se llevó a cabo una biopsia muscular que nos hubiera permitido determinar la presencia de triglicéridos en las células musculares.

Efectos sobre el crecimiento

Esta paciente presenta un crecimiento superior al esperado para su talla diana (según la talla familiar debería ser de unos 166 cm), así como rasgos acromegaloides. Parece probable que estas alteraciones se deban a la alta concentración de insulina plasmática que presentaba. La insulina también tiene afinidad para los receptores del IGF-1¹⁰, aunque estos efectos son mínimos con las concentraciones fisiológicas de insulina. Sin embargo, en estados de hiperinsulinismo como el presente, los efectos de la insulina mediados a través de su unión con el receptor de IGF-1 sí son relevantes, como pone de manifiesto la talla elevada y los rasgos acromegaloides observados en nuestra paciente¹⁰. A pesar de estas características, los valores plasmáticos de hormona de crecimiento (GH), IGF-1 y proteína transportadora de IGF tipo 3 (IGFBP-3) siempre han sido normales (tabla 1).

Efectos cutáneos

La paciente presentaba una marcada acantosis nigricans en diversas partes de su cuerpo (cuello, axila, región cubital, cara interna de los muslos, nudos de las manos), además de acné e hirsutismo. Todas estas alteraciones han mejorado sustancialmente desde el inicio del tratamiento con leptina, y ha desaparecido casi por completo la acantosis nigricans, como cabría esperar en la medida en que los valores plasmáticos de insulina han disminuido considerablemente, y han al-

canzado valores tan sólo ligeramente elevados respecto a la población normal. También mejoró su acné, posiblemente como consecuencia de la normalizaron los valores de testosterona total y libre (tabla 1).

Efectos sobre el metabolismo hepático y las lipoproteínas

La hipertrigliceridemia plasmática no sólo se debería a un aumento en la producción de triglicéridos como consecuencia de la resistencia a la insulina, sino también a la ausencia de leptina que favorece la síntesis de triglicéridos⁷, y a una disminución en su aclaramiento, al disminuir la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) secundaria a la resistencia a la insulina¹³. Con la administración de leptina, disminuye la producción hepática de triglicéridos, al aumentar la β -oxidación de los ácidos grasos y disminuir su reesterificación⁷. Al desaparecer el acúmulo de triglicéridos en los hepatocitos, cedieron los efectos tóxicos de éstos, lo que se ha puesto de manifiesto por una normalización de las transaminasas, y se resolvió la hepatomegalia al desaparecer la acumulación de triglicéridos en el hígado. La disminución en la síntesis hepática de triglicéridos también produjo una menor secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lo que normalizó los valores plasmáticos de triglicéridos y de colesterol.

El presente caso es un excelente modelo de fisiopatología, donde se ponen de manifiesto las alteraciones metabólicas y hormonales asociadas al déficit de leptina y a la resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruvalcaba RH, Samols E, Kelley VC. Lipoatrophic diabetes. *Am J Dis Child.* 1965;165:279-86.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372:425-32.
3. Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:333-47.
4. Mantzoros CS. The role of leptin human obesity and disease: review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130:671-80.
5. Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest.* 2002;109:1345-50.
6. Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346:570-8.
7. Muoio DM, Dohm GL. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:653-66.
8. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, Wang MY, Trieu F, Lee Y, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci.* 1997;94:4637-41.
9. Moschos S, Chan J, Mantzoros C. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril.* 2002;77:433-44.
10. Leroith D, Blakesley VA. Growth factors and cytokines. En: Becker KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1588-600.
11. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 333:853-61.
12. Poretsky L. The paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev.* 1991;12:3-12.
13. Reaven GM, Chen YDI. Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes/Metab Rev.* 1988;4: 639-52.