

Relação Entre o Perfil Metabólico e Níveis de Leptina em Indivíduos Obesos

RESUMO

O aumento do índice de massa corpórea e circunferência abdominal relacionam-se com fatores de risco cardiovascular. A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos, que exerce funções na regulação do peso corporal e tem relação direta com a gordura. Para avaliar a relação entre leptina e perfil metabólico em indivíduos obesos, estudamos 119 pacientes. Dados antropométricos, laboratoriais, distribuição da composição corpórea pela bioimpedância e co-morbidades foram coletados. Devido ao predomínio feminino (86,6%), optamos pela análise apenas das mulheres: idade média de 42 ± 13 anos, hipertensão, diabetes tipo 2 e obesidade grau III em 61,9; 20,2 e 58,3% da população. Leptinemia correlacionou-se positivamente com resistência à insulina (RI) e HOMA-IR, com anormalidades metabólicas características de RI. Não observamos diferenças no perfil lipídico, glicemia e composição corpórea entre os tercis de leptinemia corrigida por quilo de gordura. O segundo tercil de leptinemia apresentou HOMA-IR menor que o terceiro tercil. [3,4 (2,8–4,1) vs. 5,3 (4,1–6,5), $p = 0,011$]. Concluímos que leptina corrigida por quilo de gordura não influenciou o perfil lipídico e a glicemia em mulheres com obesidade moderada a grave com semelhante percentual de gordura. A leptina não deve ser considerada como fator que atue de forma independente no metabolismo lipídico. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/1:59-64)

Descritores: Obesidade; Lípides; Leptina; Metabolismo lipídico; Resistência à insulina

ABSTRACT

Metabolic Profile According to Leptin Levels in Obese Patients.

Increased body mass index and waist circumference are related to cardiovascular risk factors. Leptin is an adipocyte-produced hormone and regulates body weight. Leptin is directly related to body fat. To evaluate the relationship between leptin and metabolic profile in obese subjects, we studied 119 patients. Anthropometric, laboratory, body composition (by bioelectrical impedance) and co-morbidity data were collected. The analysis was performed in the female population (86.6%): average age: 42 ± 13 years; hypertension, type 2 diabetes and grade III obesity were present in 61.9%, 20.2% and 58.3%, respectively. Leptin levels were positively related to insulin resistance (IR). HOMA-IR was related to metabolic abnormalities of IR. No differences were demonstrated between lipid profile, glycemia, body composition and tertiles of leptin corrected by fat weight. A significant difference in HOMA-IR was present when the 2nd and 3rd tertiles of leptin corrected by fat weight [3.4 (2.8–4.1) vs. 5.3 (4.1–6.5), $p = 0.011$] were compared. In conclusion, leptin corrected by fat weight did not influence lipid profile and glycemia in moderate to severe obese women with similar percent body fat. Leptin should not be considered an independent factor affecting lipid metabolism. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51/1:59-64)

Keywords: Obesity; Lipids; Leptin; Lipidic metabolism; Insulin resistance

artigo original

ALINA C.R. FEITOSA
MÁRCIO C. MANCINI
CÍNTIA CERCATO
SANDRA M. VILLARES
ALFREDO HALPERN

Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica, Serviço de Endocrinologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, SP.

Recebido em 01/12/05
Revisado em 24/07/06
Aceito em 28/08/06

O AUMENTO DO ÍNDICE de massa corpórea e da circunferência abdominal estão nitidamente relacionados com fatores de risco cardiovascular como diabetes, hipertensão e dislipidemia (1). A gordura abdominal distribui-se regionalmente em gordura intra-abdominal (visceral) e gordura subcutânea, sendo que esta última pode ainda ser subdividida em duas: subcutânea superficial e profunda (2). Estudos mostram associação entre gordura visceral e perfil metabólico aterogênico que favorece doença arterial coronariana (3-10), embora outros evidenciem perfil metabólico desfavorável relacionado também ao tecido adiposo subcutâneo (8-10).

A leptinemia está relacionada à quantidade de gordura corporal total (11,12) e parece ser a gordura subcutânea o principal determinante da concentração de leptina independentemente da gordura total ou visceral (13-17).

Os dados da associação entre níveis de leptina e parâmetros metabólicos são divergentes na literatura, especialmente em relação à trigliceridemia e ao colesterol HDL (18,19).

O objetivo do nosso estudo é avaliar a correlação entre os níveis de leptina e perfil lipídico em indivíduos obesos moderados e graves e, secundariamente, verificar o papel do tecido subcutâneo no perfil metabólico destes indivíduos.

MATERIAIS E MÉTODOS

População estudada

Estudamos uma população de 119 indivíduos obesos, com predomínio do sexo feminino, 103 (86,6%) mulheres e 16 (13,4%) homens com idade de 42 ± 13 anos, acompanhados no Ambulatório de Obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP. Revisamos os prontuários de todos os pacientes acompanhados entre 2001 a 2005 e incluímos nas análises apenas os que continham dados completos. Caracterizamos o grau de obesidade de acordo segundo definição da OMS (20). Dados sobre hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, glicemia de jejum, lipídeos plasmáticos, insulina de jejum, leptina foram extraídos dos prontuários em datas que corresponderam à realização da bioimpedância.

Medidas antropométricas e distribuição de gordura corporal

O peso foi medido numa única balança, automática (balança Filizola com grau de precisão de 0,1 kg), e a altura através de estadiômetro com grau de precisão de 0,001 m. Todos os indivíduos analisados possuíam análise de composição corporal por bioimpedância, (BIA-Quantum, RJL-systems) de onde extraímos os dados referentes à massa gorda e à massa magra (em kg e valores percentuais).

Medidas bioquímicas

Os parâmetros laboratoriais foram acessados do registro eletrônico dos exames realizados em consultas bimestrais.

A leptina foi dosada pelo método de radioimunoensaio iodado e os valores de referência são: $3,8 \pm 1,8$ ng/ml em mulheres e $7,4 \pm 3,7$ ng/ml em homens.

A insulina foi dosada pelo método imunofluorimétrico e os valores normais são $2,3-26,4$ uU/ml. Calculamos o HOMA-IR [insulinemia (mmol/L) x glicemia (mMol/L)/22,5] e HOMA- β [$20 \times$ insulinemia (um/mL)/glicemia (mMol/L)-3,5] (*homeostasis model assesment insulin resistance* e função de células beta, para estimar a resistência à insulina e a função de células beta, respectivamente), cujos valores de normalidade são: 0,97-1 e 167-175.

Dividimos os indivíduos em tercís segundo níveis calculados de leptina por quilo de gordura corporal (massa gorda estimada pela bioimpedância). Os indivíduos foram alocados em tercís de leptina por quilo de gordura correspondentes (1° : $\leq 1,60$; 2° : $1,61-2,19$; 3° : $\geq 2,20$ ng/ml/kg).

Análises estatísticas

As análises foram feitas utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13. A frequência das co-morbidades relacionadas à obesidade e a distribuição do IMC foram expressas em valores absolutos e percentuais. As variáveis contínuas foram expressas em média e intervalo de confiança de 95% da média. As comparações entre os tercís de leptina ajustada foram feitas pela análise de variância. O teste de Spearman foi usado para correlações entre os níveis de leptina (ajustada para o peso em kg de gordura corporal) e variáveis metabólicas da população estudada.

RESULTADOS

Devido à pequena amostra de indivíduos do sexo masculino (16/16,3%), optamos por realizar as análises apenas nos dados das mulheres. Hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2 estiveram presentes em 61,9% e 20,2% da população. Em relação ao grau de obesidade, 12,6% das mulheres apresentavam obesidade grau I, 29,1% grau II e 58,3% grau III. A idade média foi de 43 ± 13 anos.

Observamos que a leptinemia corrigida correlacionou-se positivamente com a resistência à insulina ($r = 0,3$; $r^2 = 0,09$; $p = 0,007$) (figura 1) e que o HOMA-IR correlacionou-se positivamente com o HOMA- β , glicemia, insulina, trigliceridemia, colesterol VLDL, IMC, percentual de massa gorda e massa gorda absoluta (em quilos) e negativamente com o colesterol HDL e o percentual de massa magra (tabela 1).

Não observamos diferenças no perfil lipídico, glicemia e composição corpórea entre os tercís de leptinemia corrigida por quilo de gordura (tabela 2). O segundo tercil de leptinemia apresentou HOMA-IR menor que o terceiro tercil ($p = 0,011$).

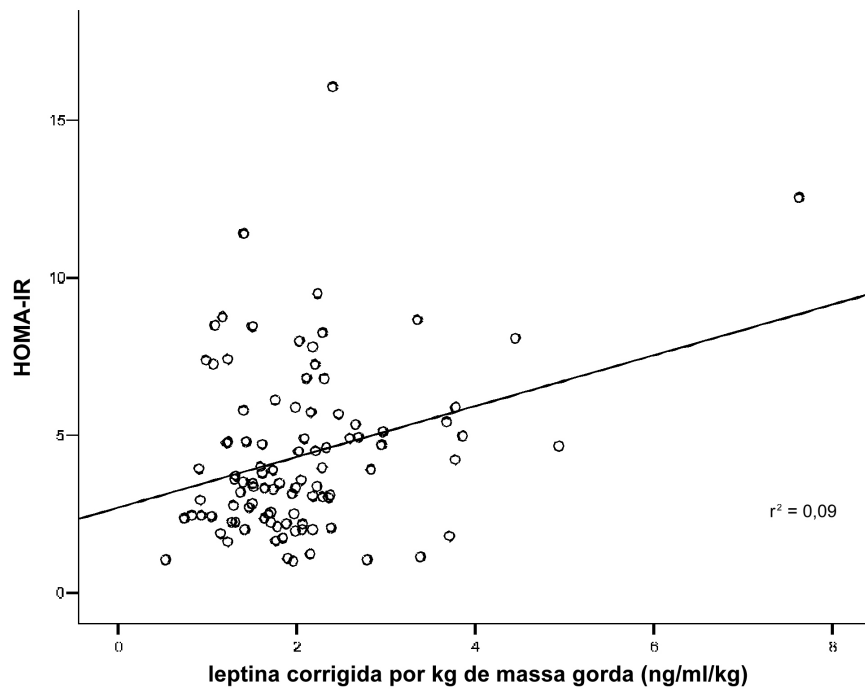


Figura 1. Correlação entre os níveis de leptina corrigidos e a resistência à insulina em mulheres obesas

Tabela 1. Correlação entre níveis de leptina corrigida por kilo de gordura, HOMA-IR e HOMA-β com parâmetros de perfil metabólico.

	Lep/kg	HOMA-IR	HOMA-β	Glicemia	Insulina	Colesterol Total	Triglicérides	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Colesterol VLDL	IMC	Massa Gorda Percentual	Massa Magra Percentual
Lep/kg	1	0,3	0,244	0,026	0,309	0,095	0,033	0,096	0,008	-0,069	0,126	0,116	-0,122
		0,003	0,016	0,793	0,002	0,341	0,739	0,333	0,422	0,489	0,205	0,243	0,218
HOMA-IR	0,3	1	0,464	0,406	0,925	-0,003	0,35	-0,28	-0,062	0,335	0,4	0,211	-0,212
	0,003		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,977	< 0,0001	0,005	0,547	0,001	< 0,0001	0,037	0,036
HOMA-β	0,244	0,464	1	-0,403	0,732	-0,158	0,04	-0,165	-0,278	0,032	0,197	0,083	-0,83
	0,016	< 0,0001		< 0,0001	< 0,0001	0,119	0,696	0,104	0,082	0,759	0,052	0,417	0,418

Lep/kg= leptina corrigida por quilo de gordura, HOMA-IR= *homeostasis model assesement insulin resistance*, HOMA-β= *homesostasis model assesement* função de células beta, IMC=índice de massa corpórea

Tabela 2. Perfil metabólico e composição corpórea de acordo com os tercís de leptina corrigida por kg de gordura.

Variáveis	Tercil 1 de leptina corrigida (IC95%)	Tercil 2 de leptina corrigida (IC95%)	Tercil 3 de leptina corrigida (IC95%)	Análise de variância**
Idade	43 (38–47)	40 (36–44)	47 (41–53)	0,131
Colesterol total (mg/dl)	195 (183–207)	200 (184–216)	204 (186–222)	0,664
LDL colesterol (mg/dl)	121 (110–131)	129 (114–144)	129 (112–147)	0,641
HDL colesterol (mg/dl)	47 (43–50)	48 (43–53)	49 (45–53)	0,741
Triglicérides (mg/dl)	139 (117–161)	112 (93–130)	122 (98–145)	0,157
VLDL colesterol (mg/dl)	28 (23–32)	22 (19–26)	24 (20–28)	0,138
Colesterol não-LDL (mg/dl)	149 (137–160)	151 (135–167)	153 (134–173)	0,941
Glicemia de jejum (mg/dl)	105 (91–119)	93 (88–98)	107 (96–119)	0,093
IMC (Kg/m ²)	43 (40–45)	41 (39–43)	42 (40–45)	0,615
Insulina (μU/ml)	16 (13–19)	15 (12–17)	21 (16–25)	0,088
HOMA-β	187 (147–228)	203 (162–243)	224 (155–293)	0,896
HOMA-IR	4,2 (3,3–5,1)	3,4 (2,8–4,1)	5,3 (4,1–6,5)	0,007
Massa Gorda Percentual (%)	47,1 (45,3–48,9)	46,2 (44,7–47,7)	44,6 (44,6–48,3)	0,609
Massa Gorda Absoluta (kg)	52 (47–57)	48 (44–52)	50 (45–55)	0,507
Massa Magra Percentual (%)	52,8 (51–54,6)	53,7 (52,2–55,3)	56,5 (54–59,1)	0,615
Leptinemia (ng/ml)	65 (56–73)	92 (83–102)	160 (121–198)	< 0,0001
Lep/kg* (ng/ml/kg)	1,2 (1,1–1,3)	1,9 (1,8–2,0)	3,0 (2,6–3,5)	< 0,0001

IMC= índice de massa corpórea, HOMA-IR= *homeostasis model assesement insulin resistance*, HOMA-β= *homesostasis model assesement* função de células beta.

* Níveis de leptina divididos pelo número de quilos de gordura corporal total

** p< 0,05 para diferenças entre os grupos

Tabela 3. Variação da leptinemia corrigida em relação a tercís de resistência à insulina (HOMA-IR) no grupo de mulheres com percentual de gordura corporal semelhante.

Variáveis	HOMA-IR 1º tercil (IC95%)	HOMA-IR 2º tercil (IC95%)	HOMA-IR 3º tercil (IC95%)	Análise de variância**
HOMA-IR	2 (1,8–2,2)	3,7 (3,5–3,9)	7,2 (6,3–8,1)	< 0,0001
Leptinemia/kg* (ng/ml/kg)	1,7 (1,5–2,0)	2 (1,7–2,3)	2,3 (1,9–2,8)	0,035
Massa Gorda Percentual (%)	45,5 (43,9–47,1)	46,1 (44,7–47,6)	48,3 (46,3–50,3)	0,09

Avaliamos a leptinemia corrigida no grupo de mulheres com semelhante percentual de gordura corporal dividindo-as quanto a tercís de resistência à insulina. O nível de leptinemia corrigida aumentou conforme o aumento do HOMA-IR (tabela 3)

DISCUSSÃO

A bioimpedância é um método prático, não invasivo e de custo reduzido. Baseia-se na condução da corrente elétrica pelo corpo e quantifica massa gorda e magra a

partir das diferenças de condutibilidade de corrente entre estes dois tecidos. Quantifica a gordura corporal total apresentando boa correlação com métodos mais onerosos, como a DEXA (21) e a água duplamente marcada (22), podendo, entretanto, superestimar a massa gorda em indivíduos magros e subestimar massa gorda em indivíduos obesos (23). Entretanto, parece que a bioimpedância correlaciona-se mais com a gordura subcutânea quantificada pela tomografia computadorizada (TC) do que com a gordura visceral (24).

A leptina é um hormônio, produto do gene *ob*, secretado pelos adipócitos e correlaciona-se com o percentual de gordura corporal. Está aumentada nos indivíduos obesos, sugerindo insensibilidade à produção da leptina endógena (25). Os níveis são proporcionais ao tecido gorduroso e estão fortemente associados à área gordurosa subcutânea (7). Os dados da associação entre níveis de leptina e parâmetros metabólicos são divergentes na literatura. Liuzzi e col. (19) encontraram correlação positiva entre níveis de leptina, HOMA, insulina e colesterol HDL, e inversa com relação cintura-quadril, gasto energético basal, triglicérides e ácido úrico em indivíduos obesos; enquanto Garcia-Lorda e col. (18) mostraram correlação positiva dos níveis de leptina com índice de massa corporal, percentual de massa adiposa, relação cintura quadril, níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, e inversa com níveis de colesterol HDL. Em nosso estudo, calculamos a leptina por quilo de massa gorda estimada pela bioimpedância com o objetivo de ajustá-la ao grau de adiposidade corporal, e não observamos correlação da leptina corrigida com o perfil lipídico, tampouco com a glicemia e a composição corporal. Encontramos relação positiva, embora fraca, entre a leptinemia e a resistência à insulina estimada pelo HOMA-IR.

A relação entre leptina, perfil lipídico e resistência à insulina é controversa na literatura. A leptina está correlacionada com a gordura e parece que sua secreção pode ser regulada pela insulina via estímulo insulínico do metabolismo da glicose nos adipócitos, podendo ser a sensibilidade à insulina um determinante da leptinemia (26). Alguns estudos mostram que essa associação desaparece após correção com a massa gorda (12), enquanto outros sugerem ser um determinante independente (27).

No trabalho de Cnop e col. (7), os autores mostraram que os níveis de leptina foram semelhantes quando grupos de indivíduos magros e sensíveis à insulina foram comparados aos resistentes à insulina, pareados para mesma quantidade de gordura subcutânea. Por outro lado, quando pareados para mesma

quantidade de gordura abdominal, IMC, sexo e idade, os indivíduos sensíveis à insulina tiveram níveis de leptina mais altos que os resistentes. Neste mesmo estudo, a análise multivariada mostrou que a leptinemia esteve associada a melhor sensibilidade à insulina em mulheres. Em nosso estudo, calculamos a leptina por quilo de gordura e em mulheres com semelhante percentual de gordura, observamos relação direta da leptinemia com a resistência à insulina. O HOMA-IR relacionou-se positivamente a trigliceridemia e de maneira inversa com o colesterol HDL. A leptinemia não se associou a pior perfil metabólico apesar de apresentar relação direta com a resistência à insulina medida pelo HOMA-IR. Desta forma, a leptina, apesar de diretamente relacionada a gordura e à resistência à insulina, não parece desempenhar papel independente na piora do perfil lipídico.

CONCLUSÕES

Embora houvesse relação direta entre leptina corrigida por quilo de gordura e HOMA-IR, a leptina corrigida por quilo de gordura não influenciou o perfil lipídico e a glicemia em mulheres com obesidade moderada a grave e com percentual de gordura semelhante. A leptina não deve ser considerada como fator independente que possa interferir no metabolismo lipídico.

REFERÊNCIAS

1. Cercato C, Mancini MC, Arguello AM, Passos VQ, Villares SM, Halpern A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. **Rev Hosp Clin Fac Med SP** 2004;59:113-8.
2. Deschenes D, Couture P, Dupont P, Tchernof A. Subdivision of the subcutaneous adipose tissue compartment and lipid-protein levels in women. **Obes Res** 2003;11:469-76.
3. Despres JP, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women. Importance of intra-abdominal fat. **Arteriosclerosis** 1989;9:203-10.
4. Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D, Nadeau A, Moorjani S, Labrie F, et al. The dense LDL phenotype. Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. **Diabetes Care** 1996;19:629-37.
5. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. **Diabetes** 1992;41:826-34.
6. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:5044-51.
7. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia** 2003;46:459-69.

8. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. **J Clin Invest** 1995;96:88-98.
9. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. **Diabetes** 1997;46:1579-85.
10. Marcus MA, Murphy L, Pi-Sunyer FX, Albu JB. Insulin sensitivity and serum triglyceride level in obese white and black women: relationship to visceral and truncal subcutaneous fat. **Metabolism** 1999;48:194-9.
11. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med** 1995;1:1155-61.
12. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;1:4406-13.
13. Minocci A, Savia G, Lucantoni R, Berselli ME, Tagliaferri M, Calo G, et al. Leptin plasma concentrations are dependent on body fat distribution in obese patients. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000;24:1139-44.
14. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Havel PJ, Knowles NG, Carr DR, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments. **Diabetes** 2002;51:1005-15.
15. Guven S, El-Bershawi A, Sonnenberg GE, Wilson CR, Hoffmann RG, Krakower GR, et al. Plasma leptin and insulin levels in weight-reduced obese women with normal body mass index: relationships with body composition and insulin. **Diabetes** 1999;48:347-52.
16. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. **Diabetes** 1997;46:342-7.
17. Kobayashi J, Sasaki T, Watanabe M. The relationship of abdominal fat mass assessed by helical or conventional computed tomography to serum leptin concentration. **J Atheroscler Thromb** 2004;11:173-9.
18. Garcia-Lorda P, Bullo M, Vila R, del Mar Grasa M, Alemany M, Salas-Salvado J. Leptin concentrations do not correlate with fat mass nor with metabolic risk factors in morbidly obese females. **Diabetes Nutr Metab** 2001;14:329-36.
19. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, Lucantoni R, Berselli ME, Petroni ML, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1999;23:1066-73.
20. World Health Organization. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. Geneva, 2000.
21. Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. **Med Sci Monit** 2001;7:1029-33.
22. Bhat DS, Yajnik CS, Sayyad MG, Raut KN, Lubree HG, Rege SS, et al. Body fat measurement in Indian men: comparison of three methods based on a two-compartment model. **Int J Obes (Lond)** 2005;29:842-8.
23. Sun G, French CR, Martin GR, Younghusband B, Green RC, Xie YG, et al. Comparison of multifrequency bioelectrical impedance analysis with dual-energy X-ray absorptiometry for assessment of percentage body fat in a large, healthy population. **Am J Clin Nutr** 2005;81:74-8.
24. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella MT, Ferreira SR. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. **Obes Res** 2003;11:1488-94.
25. 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.
26. Larsson H, Elmstahl S, Ahren B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. **Diabetes** 1996;45:1580-4.
27. Couillard C, Mauriege P, Prud'Homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. **Diabetologia** 1997;40:1178-84.

Endereço para correspondência:

Alina Coutinho Rodrigues Feitosa
Rua Oscar Freire 1754, ap. 103
05409-011 São Paulo, SP
E-mail: alinafeitosa@yahoo.com.br