

Níveis Séricos de Leptina e Densidade Mineral Óssea em Mulheres na Pós-Menopausa

Serum Leptin Levels and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women

George Dantas de Azevedo^{1,2}, Márcia Neves de Carvalho¹, Juliana Azevedo¹, Giovana da Gama Fortunato¹, Rui Alberto Ferriani¹, Marcos Felipe Silva de Sá¹

RESUMO

Objetivo: correlacionar os níveis de leptina com a densidade mineral óssea (DMO) em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: neste estudo de corte transversal foram incluídas 22 mulheres na pós-menopausa, sendo avaliadas a DMO na coluna lombar (CL) e colo do fêmur (CF) por densitometria óssea de dupla emissão e a concentração sérica de leptina por radioimunoensaio. Análise estatística foi realizada utilizando análise de variância e teste de Dunn (intergrupos) e teste de correlação de Pearson, sendo adotado nível de significância de 5%.

Resultados: os valores médios da DMO foram $0,898 \pm 0,14$ g/cm² na CL e $0,760 \pm 0,15$ g/cm² no CF. A concentração média de leptina na amostra total foi de $17,2 \pm 9,4$ ng/ml, não havendo diferenças significativas entre as pacientes com DMO normal, osteopenia e osteoporose ($18,6 \pm 7,8$, $18,9 \pm 9,9$ e $15,6 \pm 10,6$, respectivamente; $p > 0,05$). Não foram observadas correlações significativas entre o nível de leptina e a DMO, tanto em relação à amostra total, quanto em relação aos grupos com osteoporose e/ou osteopenia. Houve correlação positiva entre os níveis de leptina e o índice de massa corporal (IMC) ($r = 0,66$; $p = 0,0044$).

Conclusões: não houve correlação direta entre os níveis de leptina e DMO em mulheres na pós-menopausa, porém houve correlação positiva significativa entre a leptina e o IMC, sugerindo que um possível efeito indireto desse hormônio sobre a massa óssea.

PALAVRAS-CHAVE: Leptina. Densidade mineral óssea. Índice de massa corporal. Climatério.

Introdução

A osteoporose é doença esquelética de elevada prevalência na população de mulheres na pós-menopausa e é caracterizada por desequilíbrios no balanço ósseo, prevalecendo mecanismos de reabsorção óssea em detrimento da formação¹. Como resultado, ocorre diminuição da densidade

mineral óssea (DMO) e aumento do risco de fraturas, que é responsável por significativa morbimortalidade de mulheres na terceira idade.

Em vários estudos, a obesidade está associada com menor risco de osteoporose^{2,3}, apesar de não se conhecerem completamente os mecanismos biológicos capazes de explicar essa relação.

A leptina, o produto protéico do gene da obesidade, é um hormônio recentemente descoberto, que é sintetizado e secretado principalmente por adipócitos⁴. Tem papel importante na regulação da ingestão alimentar, consumo energético e peso corporal, sendo considerada como essencial no *feedback* dos depósitos de tecido adiposo para os centros da saciedade no cérebro⁵. Adicionalmente, a leptina parece também estar envolvida em outras funções fisiológicas, como a reprodução e a hematopoese^{6,7}.

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP, Ribeirão Preto-SP

²Departamento de Morfologia do Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN

Correspondência:
George Dantas de Azevedo

Departamento de Morfologia do Centro de Biociências
Campus Universitário - BR 101 - Lagoa Nova
59078-970 - Natal - RN

e-mail: georgedantas@uol.com.br

Telefone e Fax: (84) 211-9207

É bem conhecido que o nível sérico de leptina é positivamente correlacionado com o índice de massa corpórea e a massa gordurosa total^{8,9}. Por outro lado, o peso corpóreo atua como determinante da massa óssea¹⁰, sendo relatado por alguns autores que a densidade óssea está relacionada com a massa gordurosa^{11,12}. Dessa forma, especula-se possível efeito da leptina sobre o metabolismo ósseo, sem conclusões definitivas a esse respeito. Portanto, o objetivo do presente estudo foi investigar a correlação entre os níveis plasmáticos de leptina e a DMO em mulheres na pós-menopausa.

Pacientes e Métodos

A casuística foi constituída por 22 mulheres saudáveis na pós-menopausa, não-obesas, com média de idade de 59,1±5,9 anos, peso 62,9±9,8 kg, estatura 1,57±0,04 m e índice de massa corpórea 25,4±3,6 kg/m².

Para a seleção dos casos foram considerados os seguintes critérios de inclusão: menopausa fisiológica há, pelo menos, dois anos, ausência de utilização de qualquer forma de terapia de reposição hormonal nos últimos três meses, prévios à inclusão no estudo, e concordância em participar voluntariamente da pesquisa, após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídas as portadoras de hipertensão arterial, diabetes melito, cardiopatias, antecedentes de distúrbios tromboembólicos, neoplasias estrogênio-dependentes, bem como as tabagistas. Também foram excluídas as pacientes em uso de drogas com influência no metabolismo ósseo, tais como corticosteróides, bifosfonatos, calcitonina e raloxifeno. O atendimento foi realizado nos ambulatórios do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição.

As pacientes compareceram ao hospital pela manhã, após período de jejum de dez horas, para avaliação clínica e coleta de sangue. A avaliação clínica constou de anamnese detalhada, avaliação dos critérios de inclusão e exclusão e determinação do peso, estatura e pressão arterial. O índice de massa corpórea foi calculado dividindo-se o peso (em kg) pelo valor da estatura (em metro) elevado ao quadrado, sendo expresso em kg/m². As amostras de sangue foram colhidas por punção venosa antecubital, sendo o soro obtido por centrifugação do sangue total e, a seguir, estocado em alíquotas de 1 mL à temperatura de -80°C, até realização do ensaio para leptina.

A determinação dos níveis séricos de leptina foi realizada por método de radioimunoensaio, utilizando o *Leptin Human Ria Kit* (Linco Research Inc., St. Louis, MO, USA). Todas as dosagens foram realizadas num mesmo ensaio, em duplicata, segundo rotina padronizada no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. O erro intra-ensaio foi de 6,8%.

A DMO foi avaliada por meio de densitometria óssea de dupla emissão (DEXA), usando o aparelho QDR-2000 (Hologic Inc., Waltham, MA, USA). Os sítios avaliados foram a coluna lombar e o colo do fêmur. O resultado foi automaticamente calculado pelo conteúdo mineral ósseo (g) e área óssea (cm²), sendo expresso em g/cm². Para caracterização das pacientes quanto à presença de osteopenia e/ou osteoporose foram utilizados os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde¹³, que estabelecem que valores de T-score até -1,0 desvio-padrão (DP) da média são considerados normais; valores entre -1,0 e -2,4 DP revelam osteopenia, ao passo que valores maiores ou iguais a -2,5 DP diagnosticam osteoporose.

Os valores da DMO e os níveis plasmáticos de leptina foram expressos como média ± desvio-padrão e mediana (p25-p75). Para comparação dos valores de DMO e níveis de leptina entre os grupos (*status* mineral ósseo normal, osteopenia e osteoporose) foi utilizada a análise de variância e o teste de Dunn para comparações múltiplas. Para as análises de correlação, foi utilizado o teste de correlação de Pearson. O nível de significância adotado em todos os procedimentos estatísticos foi de 5%.

Resultados

Os valores médios observados para os níveis séricos de leptina e DMO na coluna lombar e colo do fêmur são apresentados na Tabela 1. Considerando as pacientes com DMO normal, osteopênicas e osteoporóticas, a análise dos níveis de leptina (em ng/mL) mostrou níveis inferiores no grupo com osteoporose, no entanto as diferenças não foram significativas (18,6±7,8, 18,9±9,9 e 15,6±10,6, respectivamente; p>0,05).

Não observamos correlação significativa entre os níveis de leptina e a DMO da coluna lombar (r=0,39; p=0,068) e do colo do fêmur (r=0,15; p=0,48). Conforme se observa na Figura 1, houve correlação estatisticamente significativa entre o nível sérico de leptina e o índice de massa corporal (r=0,66; p=0,0044).

Tabela 1 - Níveis de leptina e valores de densidade mineral óssea em mulheres na pós-menopausa.

	Amostra total n = 22	Status ósseo (critérios OMS) ¹³		
		Normal n = 7	Osteopenia n = 4	Osteoporose n = 11
DMO- coluna lombar (g/cm ²)				
média±DP	0,89±0,14	1,06±0,08	0,85±0,01	0,81±0,09*
mediana (p25-p75)	0,85 (0,8-1,03)	1,06 (1,03-1,15)	0,85 (0,84-0,86)	0,81 (0,74-0,9)*
DMO- colo do fêmur (g/cm ²)				
média±DP	0,760±0,15	0,93±0,09	0,77±0,03	0,65±0,09*
mediana (p25-p75)	0,76 (0,63-0,89)	0,96 (0,89-1,0)	0,77 (0,73-0,79)	0,65 (0,61-0,77)*
Leptina sérica (ng/mL)				
média±DP	17,2±9,4	18,6±7,8	18,9±9,9	15,6±10,6
mediana (p25-p75)	15,5 (8,9-22,8)	18,4 (14,0-28,5)	15,5 (11,4-33,5)	10,4 (8,7-26,6)

*p<0,05 em comparação com o grupo normal.

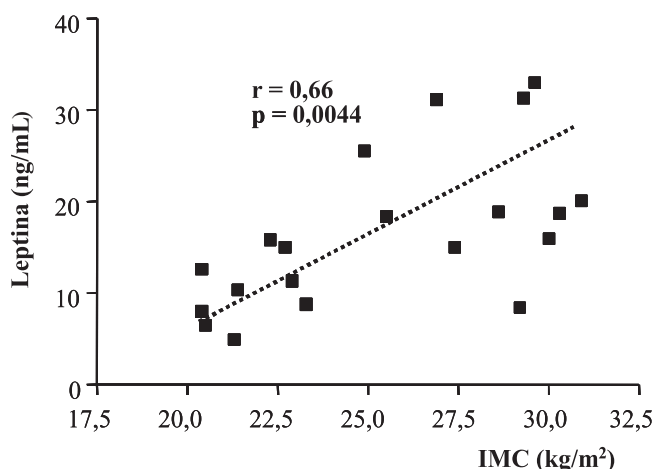


Figura 1 - Correlação positiva entre níveis séricos de leptina e índice de massa corporal (IMC), em mulheres na pós-menopausa.

Discussão

Em decorrência de achados provenientes de estudos observacionais, demonstrando menor frequência de osteoporose na parcela da população com obesidade, em comparação as magras, diversos autores têm se preocupado em estabelecer um possível efeito direto da leptina na determinação da massa óssea^{2,3}. Dados provenientes de alguns estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* corroboraram essa hipótese, sugerindo uma ação estimuladora da leptina na formação óssea. Utilizando modelos animais e culturas celulares, Liu et al.¹⁴ e Thomas et al.¹⁵ demonstraram que a leptina pode estimular a formação óssea, possivelmente agindo nas células estromais da medula e aumentando a sua diferenciação em osteoblastos.

Do ponto de vista clínico, alguns autores¹⁶⁻²² têm demonstrado que as relações entre leptina e

DMO são difíceis de serem interpretadas, talvez em decorrência da grande variabilidade dos níveis séricos desse hormônio. Alguns deles demonstraram ausência de correlação¹⁶⁻¹⁸ ou correlação positiva entre a DMO e os níveis de leptina¹⁹⁻²². Estudo mais recente demonstrou, inclusive, correlação inversa entre esses dois parâmetros biológicos, em mulheres na pós-menopausa²³.

No presente estudo, embora as pacientes osteoporóticas tenham apresentado níveis de leptina menores, a diferença não foi significativa e, também, não observamos correlação direta entre os níveis de leptina e a DMO da coluna lombar e colo do fêmur. Conforme já mencionado anteriormente, a grande variabilidade dos níveis séricos de leptina contribui também para dificultar análises dessa natureza. Uma observação importante é que o nível sérico de leptina pode representar apenas um dos muitos fatores envolvidos na determinação da DMO. A diminuição no transporte sérico de leptina, número reduzido de seus receptores ou fatores que interferem na sua ligação ao receptor podem causar alterações na via de sinalização desse hormônio polipeptídico, interferindo conseqüentemente na sua correlação com a massa óssea. Isso poderia explicar a divergência dos resultados encontrados na literatura.

Nossos achados suportam a hipótese de que o nível sérico de leptina não tem correlação direta com a DMO em mulheres saudáveis na pós-menopausa. Por outro lado, apresenta correlação positiva e significativa com o índice de massa corpórea.

A leptina é considerada o elo entre o tecido adiposo e o sistema reprodutivo. Alguns estudos têm demonstrado que seus níveis estão diminuí-

dos no climatério, especialmente nas mulheres obesas, e uma das hipóteses é que esta redução seja decorrente dos menores níveis de esteróides na pós-menopausa²⁴. Embora a literatura aponte evidências de que a leptina possa ter efeitos diretos sobre o metabolismo ósseo²⁵, existe ainda muita controvérsia a esse respeito. Estudos utilizando marcadores de metabolismo ósseo não têm observado associação entre estes e as concentrações séricas de leptina, após ajuste para o índice de massa corpórea¹⁹⁻²⁰.

A interpretação de resultados clínicos da influência da leptina sobre a massa óssea torna-se difícil especialmente quando essas variáveis são analisadas no contexto de outros fatores prevalentes na fase após a menopausa, como hipoestrogenismo, sedentarismo e o próprio envelhecimento. De qualquer forma, é provável que a leptina possa interferir sobre a massa óssea, indiretamente, por meio da sua relação com a massa gordurosa que é, sabidamente, fonte importante de esteróides sexuais no climatério. A despeito dos resultados encontrados e considerando limitações metodológicas ligadas ao pequeno tamanho da amostra, os autores destacam que estudos adicionais envolvendo casuística mais ampla são necessários para o completo entendimento do mecanismo de ação da leptina.

ABSTRACT

Objective: to correlate serum leptin concentration with bone mineral density (BMD) in postmenopausal women.

Methods: twenty-two healthy postmenopausal women were included in the present study. BMD was measured by dual energy X-ray absorptiometry at the lumbar spine and femoral neck. Serum leptin concentrations were determined using an immunoradiometric assay. Statistical analysis was performed by ANOVA and Dunn and Pearson's correlation tests.

Results: mean BMD values were 0.898 ± 0.140 g/cm² at the lumbar spine and 0.760 ± 0.152 g/cm² at the femoral neck. Mean serum leptin concentration was 17.2 ± 9.4 ng/ml and no significant differences were observed among women with normal BMD, osteopenia and osteoporosis (18.6 ± 7.8 , 18.9 ± 9.9 and 15.6 ± 10.6 , respectively; $p > 0.05$). No significant correlations were observed between serum leptin levels and BMD measurements at the lumbar spine and femoral neck, when the whole sample was considered and when patients were divided into groups with osteoporosis and/or osteopenia and a control group. We observed a positive significant correlation between serum leptin levels and body mass index (BMI) ($r = 0.66$; $p = 0.0044$).

Conclusions: there was no direct correlation between leptin and BMD in postmenopausal women, although we observed positive significant correlation between leptin and BMI. This

fact indicates a possible indirect effect of leptin on bone metabolism.

KEYWORDS: *Leptin. Bone mineral density. Body mass index.*

Agradecimentos

Os autores agradecem a Maria Albina V. Bortolheiro, pelo apoio técnico na realização dos ensaios laboratoriais, e ao Prof. Dr. Lewis Joel Greene, pela revisão durante a fase de redação do manuscrito.

Referências

1. Eastel R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. In: Favus MJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p.260-2.
2. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1622-7.
3. Tremollieres FA, Pouilles JM, Ribot C. Vertebral postmenopausal bone loss is reduced in overweight women: a longitudinal study in 155 early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:683-6.
4. 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.
5. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway – a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res* 1996; 28:619-32.
6. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology* 1996; 137:3144-7.
7. Gainsford T, Wilson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14564-8.
8. Hosoda K, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Development of a radioimmunoassay for human leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221:234-9.
9. Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3909-13.

10. Felson DT, Zhang YO, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 1993; 8:567-73.
11. Reid I, Ames R, Evans M, et al. Determinants of total body and regional bone mineral density in normal postmenopausal women – a key role for fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:45-51.
12. Reid IR, Legge M, Stapleton JP, Evans MC, Grey AB. Regular exercise dissociates fat mass and bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1764-8.
13. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4:368-81.
14. Liu C, Grossmann A, Bain S, et al. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12(Suppl 1):S115.
15. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 1999; 140:1630-8.
16. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schonau E. Does leptin have an effect on bone in adult women? *Calcif Tissue Int* 1998; 63:453-5.
17. Iwamoto I, Douchi T, Kosha S, Murakami M, Fujino T, Nagata Y. Relationships between serum leptin level and regional bone mineral density, bone metabolic markers in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:1060-4.
18. Martini G, Valenti R, Giovani S, Franci B, Campagna S, Nuti R. Influence of insulin-like growth factor-1 and leptin on bone mass in healthy postmenopausal women. *Bone* 2001; 28:113-7.
19. 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; 63:456-8.
20. Odabasi E, Ozata M, Turan M, et al. Plasma leptin concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2000; 142:170-3.
21. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:341-7.
22. Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29:114-20.
23. Ushiroyama T, Ikeda A, Hosotani T, Higashiyama T, Ueki M. Inverse correlation between serum leptin concentration and vertebral bone density in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:31-6.
24. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154:285-92.
25. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke H, Swick AG. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul Pept* 2000; 92:73-8.

Recebido em: 25/3/2004

Aceito com modificações em: 3/5/2004

e-mails

publicacoes@febrasgo.org.br

febrasgo@febrasgo.org.br

secretaria.executiva@febrasgo.org.br

NOVO presidencia@febrasgo.org.br

NOVO habilitacao@febrasgo.org.br

NOVO tego@febrasgo.org.br

DÚVIDAS - SUGESTÕES - ESCLARECIMENTOS
MANDE SEU E-MAIL