

OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA LEPTINA**Obesity and leptin resistance**

*Martha Morales Clavijo

Recibido: 28-04-10; Aceptado: 11-05-10

**Carola F.Carvajal Garcés

RESUMEN

La obesidad aparece como resultado del balance entre el consumo calórico y el gasto energético del individuo. Existen numerosos factores neuroendocrinos encargados de regular el metabolismo energético; sin embargo, fue el descubrimiento de la leptina el desencadenante de múltiples investigaciones destinadas a evidenciar los mecanismos implicados en esta homeostasis. La leptina es un péptido de 167 aminoácidos, con una secuencia de 21 aminoácidos que se escinde antes de que la leptina pase al torrente circulatorio. El tejido adiposo blanco es el principal productor de leptina, actuando como un "marcador" de las reservas energéticas del organismo. La leptina interviene en diversos procesos fisiológicos tales como: la regulación del balance energético, el control del apetito y del peso corporal, el metabolismo de las grasas y glúcidos o la reproducción entre otros. Existen numerosos receptores Ob a escala central y en diferentes regiones del hipotálamo que están implicados en parte de los efectos observados de esta hormona. Además, existen receptores Ob en numerosos tejidos periféricos como son el pulmón, riñón, hígado, músculo esquelético, tejido adiposo, testículos, islotes pancreáticos y células hematopoyéticas. El estudio de su regulación, conexiones y efectos sobre el sistema nervioso central están resultando fundamentales en la comprensión del sistema de regulación del balance energético y de los mecanismos implicados en el desarrollo de obesidad.

PALABRAS CLAVE: Leptina. Obesidad. Balance energetico. Receptores Ob. Sistema nervioso simpático.

ABSTRACT

Obesity appears as a result of the balance between the individual's calorie consumption and energy expenditure. The are numerous neuroendocrinal factors responsible for regulating the energy metabolism; however, it was the discovery of the leptin that opened the way for numerous investigations destined to lay bare the mechanisms involved in this homeostasis. The leptin is a peptide of 167 amino acids, with a signal sequence of 21 amino acids that split up before the leptin enters the circulatory torrent. The with adipose tissue is the main producer of leptin, acting as a "marker" of the body's energy reserves. Leptin intervenes in different physiological processes such as the regulation of the energy balance, the control of appetite and body weight, the metabolism of fats and glucides or reproduction, amongs others. There are numerous ob receptors on the central nervous system and in different regions of the hypothalamus that are involved in part of the observed effects of this hormone. Besides, there are ob receptors in numerous peripheral tissues such as the lung, kidney, liver, skeletal muscle, adipose tissue, testicules. The study of this regulation, connections and effects on the central nervous system are proving to be essential for an understanding of the system of regulation of the energy balance and the mechanism involved in the development of obesity.

KEY WORDS: Leptin. Obesity. Energy balance. Ob receptors. Central nervous sistem.

*Médico Familiar C.N.S.

**Médico Familiar C.N.S.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad multifactorial que incluye factores exógenos y endógenos.

Durante las últimas décadas se ha convertido en una epidemia de alta incidencia en la población mundial, principalmente en las sociedades desarrolladas, en las que la abundancia de alimentos altamente energéticos, aunada a una disminución en la actividad física originada por el gran desarrollo tecnológico, han sido determinantes ⁽¹⁾.

Destaca la importancia de la obesidad por asociarse con importantes problemas de salud como: diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diversas variedades de cáncer, principalmente; además de representar un problema estético y psiquiátrico ⁽²⁾.

La obesidad es el resultado de un desequilibrio crónico entre el consumo y el gasto de energía, dicho desequilibrio ha sido atribuido a factores ambientales amplificados por cierta predisposición genética.

Obesidad poligénica

La obesidad de origen poligénico explica de mejor manera la obesidad, este modelo estudia los genes, la expresiones genéticas, las relaciones entre hormonas y proteínas así como la interacción con el medio ambiente.

En este sentido los procesos científicos indican que hay una base genética transmisible implicada en el mantenimiento del peso corporal a través de:

1. Rutas mediadas por neuropéptidos y otras moléculas que a través de diversos receptores participan en la regulación del apetito.
2. Mecanismos diversos que actúan modulando las variaciones del metabolismo basal, el efecto térmico de los alimentos o la actividad física espontánea.
3. Señales que regulan la utilización metabólica de los nutrientes energéticos así como el aumento de los depósitos grasos y el mantenimiento del peso corporal.
4. Los genes implicados en la regulación de la actividad de las catecolaminas, ya sean como hormonas o neurotransmisores.
5. Receptores adrenérgicos α_1 , cuyo gen se ha encontrado en humanos como una mutación que ocasiona un reemplazo de triptofano por arginina (Trp64Arg). Este es el receptor principalmente involucrado en la regulación de la termogénesis y la lipólisis del tejido adiposo, en los huma-

nos se localiza principalmente en el tejido adiposo del tracto gastrointestinal. Por otra parte, se ha determinado que este tipo de receptor inhibe la acción de la insulina como regulador positivo de la secreción de leptina.

Recientemente ha habido un avance muy importante en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el origen de la obesidad, desde el descubrimiento del gen OB (ob), localizado en el cromosoma 7 y su producto génico: la leptina empezamos a conocer los procesos moleculares que intervienen en la regulación de la ingesta y del gasto energético ⁽³⁾.

Leptina y receptor de leptina

La identificación del gen ob encontrado en el cromosoma 6 de los roedores y más tarde la donación del mismo permitió conocer un péptido compuesto de 167 aminoácidos, el gen humano está localizado en el cromosoma 7q31 y recibe el nombre de leptina (que viene del griego leptos: delgado).

La leptina es una proteína de la familia de las citocinas, ahora considerada como hormona, integrada por 146 aminoácidos con un peso molecular de 16 kD. Es producida principalmente en

los adipocitos y su producción depende de los depósitos grasos del organismo.

Inicialmente se conocieron sus efectos sobre el control de la alimentación y del gasto energético.

Actualmente se conoce su participación en la reproducción, la función inmune, el tono vascular y muchos otros aún por determinar.

La leptina es producida exclusivamente por el adipocito. El gen db, encontrado en el cromosoma 4 del ratón engloba el receptor de la leptina y la deficiencia de este se encuentra en el ratón db/db este receptor de la leptina también ha sido donado y su estructura pertenece a la clase I de la familia de receptores de la citoquina.

Las alteraciones en esta hormona y su receptor pueden ser diversas, ya sea por alteraciones en su producción o propias de su receptor.

Como ya se mencionó la leptina es secretada y sintetizada por el adipocito como respuesta a la alimentación para así suprimir el apetito a través de una acción vía hipotalámica una vez en el hipotálamo llega al núcleo arcuato, al núcleo ventromedial, al núcleo dorsomedial y posiblemente a

otras áreas del cerebro relacionadas con el balance de energía iniciando una cascada de señales específicas que inhiben muchos neuropéptidos orexigénicos.

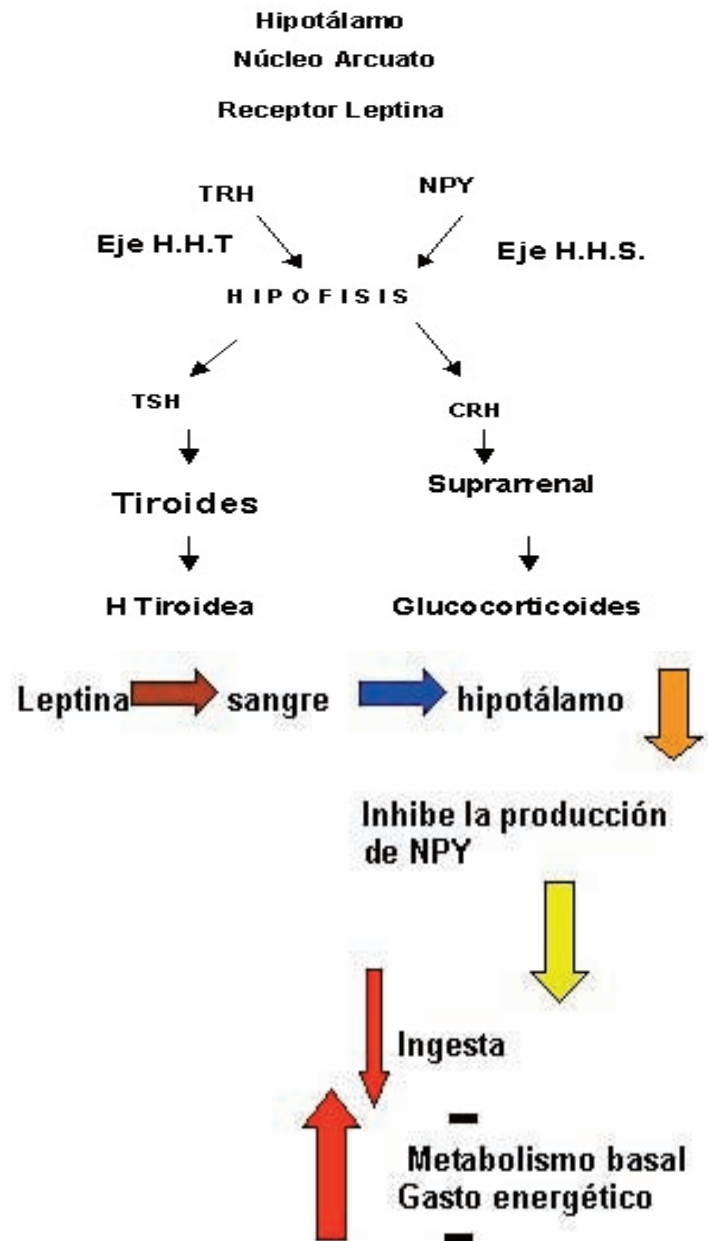
El principal sitio de acción en el hipotálamo es el núcleo arcuato, el cual comprende dos poblaciones de neuronas: la primera libera el neuropéptido Y que representa la vía orexigénica (inductora del apetito); así vemos que la leptina disminuye la producción de neuropéptido Y. El neuropéptido Y, se produce en el núcleo arcuato y es liberado por el núcleo paraventricular del hipotálamo se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro y al unirse a sus receptores Y1 y Y5 aumenta la ingesta de alimentos y estimula la secreción de insulina por vía parasimpática, concomitantemente el neuropéptido Y aumenta la actividad del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal que resulta de un aumento de cortisol. Las consecuencias metabólicas de estos cambios hormonales son un incremento del tejido adiposo y de la actividad lipogénica del hígado debido a la hiperinsulinemia además de disminución de la utilización de glucosa por el músculo debida a resistencia a la acción de la insulina.

La segunda sus neuronas secretan proopiomelanocortina y representa la vía anorexigénica (inductora de saciedad), de la hormona concentradora de melanina, la hormona liberadora de corticotropina, el sistema de melanocortina con la propio melanocortina. A través de esto la leptina ejerce su efecto disminuyendo la ingesta y por lo tanto el peso corporal, aumentando la oxidación de grasa y el gasto energético favoreciendo así el adelgazamiento.

La hormona liberadora de corticotropina además de su papel controlador del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal tiene un efecto central que induce a un balance negativo y a pérdida de peso al producir una reducción en la ingesta y aumentarla termogénesis. La proopiomelanocortina es un polipéptido producido por las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato. Es regulada en forma positiva por la leptina es la precursora de varias moléculas diferentes de melanocortinas entre las que se encuentran la betaendorfina y la hormona estimulantes de melanocitos. Se han estudiado en ratas observándose una reducción en la ingesta alimentaría. Siendo estas las alteraciones monogénicas más importantes. Se infiere que la leptina inhibe la vía orexigénica y estimula la anorexigénica: su función más im-

portante es de reguladora del peso corporal⁽⁴⁾.

Figura 5. Esquema de las principales acciones centrales y periféricas de la leptina



Hay diferentes formas de receptores de leptina: una forma corta que se localiza en varios tejidos y sirve como transporte de la leptina al cerebro, una forma larga que se localiza en el hipotálamo y una forma circulante que se une a la leptina y puede contribuir a su resistencia.

La proteína C reactiva se ha identificado como un factor circulante que se une a la leptina e impide señalización y atenúa sus efectos fisiológicos.

Resistencia a la leptina como causa de obesidad

Una deficiencia congénita de leptina debida a una mutación en el gen que la produce, determina una obesidad

masiva, similar a la que se produce en los ratones. Estos individuos se caracterizan por presentar profunda hiperfagia y obesidad; algunos presentan hipogonadismo hipogonatrópico.

Una mutación en el receptor de la leptina ha sido descrita y se caracteriza por producir hiperfagia y obesidad ⁽⁵⁾.

Como había sido sugerido por Coleman en sus estudios iniciales, el ratón db/db (ratón obeso y diabético) produce leptina pero tiene una insensibilidad hipotalámica a sus efectos, es decir un modelo de leptino-resistencia. En humanos, si bien recientemente se describieron casos de obesidad severa por ausencia de leptina, este modelo de leptino-resistencia sería el ampliamente predominante, probablemente por defectos a nivel del receptor ⁽⁶⁾.

Se ha sugerido que la obesidad se produce porque después de ciertas concentraciones de leptina su sistema de transporte hematoencefálico se satura o porque se desarrolla una alteración en sus receptores en el plexo coroideo ⁽⁶⁾.

Debido a este estado de resistencia es que la gran mayoría de los obesos tienen un apetito exagerado (hiperfagia) a pesar de tener un exceso de leptina, o sea, esta hormona manda una información que no es registrada por el cerebro produciendo una disminución en la respuesta.

Sus niveles hemáticos pueden estar elevados en la obesidad, por insensibilidad de los receptores hipotalámicos, o por defecto en el sistema de transporte hacia el sistema nervioso central. Una alteración en su producción o una resistencia a su acción en el hipotálamo pueden originar sobrepeso y obesidad. ^(5,6).

Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa corporal, la cual es mayor en los depósitos subcutáneos que en los viscerales. Su secreción obedece a un ritmo circadiano con pulsos cada 45 minutos; su concentración aumenta durante el día y alcanza un pico alrededor de la medianoche, para descender hasta el inicio de un nuevo ciclo. Su concentración depende de la alimentación, aumenta en las primeras horas después de la ingesta y en situaciones de ayuno se presenta un descenso importante. Su concentración plasmática es más elevada en las mujeres debido a la estimulación por los estrógenos y porque tienen más grasa corporal. Sus niveles hemáticos pueden estar elevados en la obesidad, por insensibilidad de los receptores hipotalámicos o por un defecto en el sistema de transporte hacia el sistema nervioso

central. ^(7,8).

Otro factor que determina los niveles de leptina es el sexo. Las mujeres presentan niveles de leptina más altos que los hombres, incluso después de ajustar los valores de acuerdo con el IMC, el porcentaje de grasa corporal, el grosor de los pliegues de la piel o la edad. ⁷ Este aspecto se justifica por diversas evidencias:

1. La producción de leptina por unidad de masa grasa es mayor en las mujeres (75 %) que en los hombres ^(5,2). Los estrógenos inducen la expresión de leptina in vivo en ratas y en humanos, además de poder modificar la sensibilidad de los tejidos a la hormona ⁽⁶⁾. Las mujeres poseen mayor proporción de grasa subcutánea (altamente secretora de leptina) que los hombres. Probablemente estos niveles altos de leptina contribuyen a la alta persistencia de los depósitos grasos en la mujer (destinados a hacer frente a situaciones de embarazo o lactancia), incluso, en situaciones adversas como períodos de restricción calórica ⁽⁶⁾. Además de los depósitos grasos y del balance energético, han sido investigados otros factores que podrían alterar los niveles de leptina. Con respecto a la dieta, no se observan cambios a corto plazo en los niveles de leptina tras la carga oral de glucosa o por mezcla de nutrientes, siempre que no se modifique el peso corporal. Al menos han de transcurrir 12 h del ayuno o de la sobrealimentación para que los niveles de leptina bajen o suban, respectivamente. En este sentido, se ha comprobado que una sobrealimentación crónica (5 semanas) conduce a un aumento de los niveles de leptina superior al esperado, según el IMC o el porcentaje de grasa ⁽⁹⁾.

Por otra parte, en adipocitos humanos, la insulina aumenta in vitro la secreción de leptina, mientras que in vivo solo parece modificar los niveles circulantes de leptina a largo plazo, con independencia de la tolerancia a la glucosa o la edad. Sin embargo, parece que existe una correlación significativa entre los niveles de leptina plasmáticos y los de insulina basal en individuos normales, aunque las interacciones entre estas 2 hormonas son complejas, por lo que quedan numerosos aspectos por dilucidar ⁽¹⁰⁾.

La leptina también modifica el metabolismo del glucídico. En ratones obesos el tratamiento con leptina disminuye los niveles de glucosa sin modificar los de insulina y mejora la sensibilidad a esta, es decir, aumenta la captación de glucosa por los tejidos. Esta acción podrá ser beneficiosa en pacientes diabéticos no insulino dependientes.

Bajos niveles de leptina además de provocar amenorrea e infertilidad también ocasionan osteoporosis en las mujeres por déficit de energía fundamentalmente en las mujeres delgadas y al administrarles leptina, aumenta el nivel de estrógenos, tiroides, regulan sus menstruaciones y mejora la densidad ósea ⁽⁹⁾.

Leptina y otras enfermedades

Diabetes mellitus 2 (DM 2): No se han encontrado alteraciones en el metabolismo de leptina y los niveles séricos son similares a los encontrados en individuos no diabéticos existe relación entre los niveles elevados de leptina y mayor prevalencia de retinopatía diabética no así en la nefropatía diabética, la obesidad, la hiperinsulinemia y la Insulinorresistencia, así como la relación entre hiperinsulinemia e hiperleptinemia se suman para ocasionar Diabetes Mellitus tipo 2, la posibilidad de ser diabético, aumenta por cada Kg. que se aumente de peso corporal, y estos obesos están predispuestos a sufrir intolerancia a la glucosa.

Hipertensión arterial. Se le relaciona con la hipertensión arterial y la enfermedad cardiovascular, al activar la leptina el sistema nervioso simpático, los obesos tienen mayor riesgo de padecer hipertensión arterial porque muestran altos niveles de angiotensinogeno vinculados con la obesidad o manifestar cualquier forma de enfermedad cardio-vascular, también la leptina, estimula la liberación de óxido nítrico por la hipófisis.

Perspectivas para el tratamiento de la obesidad con leptina. Las concentraciones de leptina están en relación con el IMC y su aumento sugiere la existencia de una resistencia a la leptina como causa de obesidad. Dicha resistencia ha sido descrita por Coleman en estudios en el ratón obeso, los cuales producen leptina, pero tienen una insensibilidad hipotalámica a sus efectos.

En humanos, los beneficios terapéuticos de la leptina en el tratamiento de la obesidad están siendo evaluados. Datos iniciales muestran que en individuos obesos y normoponderales la inyección diaria de leptina por vía subcutánea es bien tolerada (ya que es un "péptido" y si se da por vía oral se descompondría por las enzimas del aparato digestivo) y causa una reducción pequeña, aunque significativa del peso corporal. Después de 6 meses de tratamiento, los sujetos tratados perdieron unos 7 Kg. más que los controles; sin embargo, los efectos de la leptina fueron altamente variables entre los sujetos estudiados ⁽¹⁰⁾.

Caro JF y colaboradores demostraron, en un estudio realizado en 2000, la presencia de leptina en el líquido cefalorraquídeo mediante radioinmunoensayo y western blot. Posteriormente determinaron la leptina tanto en LCR como en suero, encontrando que a pesar de que los obesos tenían valores en suero de un promedio de 318 % superiores a los delgados, en LCR la diferencia fue de apenas 30 %. Estos datos sugieren que la leptina entra al cerebro por un sistema de transporte saturable. La capacidad de transporte de la leptina es más baja en los obesos y puede producir un mecanismo de resistencia a la leptina, por lo que la administración exógena de leptina como tratamiento de la obesidad sería inefectiva si los receptores están saturados ⁽¹¹⁾.

Un gran porcentaje de los casos de obesidad humana cursa con niveles elevados de leptina aunque se observa, sin embargo, una relativa insensibilidad a esta leptina endógena. Por esto, la administración de leptina podría ser eficaz en menos del 5% de los obesos, según los pronósticos más optimistas. Actualmente se están desarrollando protocolos clínicos de tratamiento con administración de leptina recombinante a obesos humanos diabéticos tipo 2, así como ensayos clínicos con una molécula de leptina de segunda generación que sugieren que es un mejor producto candidato que la molécula nativa. Amgen ha completado los ensayos farmacocinéticos de fase 1 y los ensayos de obesidad de fase 2 con otra molécula de leptina de segunda generación. En poco tiempo se verán sus resultados y se habrá avanzado un poco más en la comprensión y el tratamiento de esta enfermedad ⁽¹²⁾.

CONCLUSIONES

Mucho se ha avanzado en los complejos mecanismos relacionados con la alimentación; desde el descubrimiento del gen OB, se han identificado varios neuropéptidos de regulación positiva y de regulación negativa, pero queda mucho por aclarar, teniendo en cuenta la variabilidad genética. El creciente conocimiento de esta hormona abre nuevas perspectivas en el difícil campo terapéutico de la obesidad. Una vez que se logre destrabar este mecanismo de "leptino-resistencia" seguramente se podrá disponer de armas terapéuticas más eficaces para el tratamiento del paciente obeso. Son necesarias nuevas investigaciones sobre el desarrollo de la leptina y su uso terapéutico sin riesgo para la salud.

Las posibilidades de tratamiento de la obesidad con leptina están abiertas, pero todavía son necesarios nuevos estudios. Su reciente identificación no solo vino a revolucionar el conocimiento de la patogenia de la obesidad, sino además, a aclarar muchos fenómenos del funcionamiento del eje reproductivo hasta ahora conocidos, pero no bien explicados. Aunque pudimos observar otras acciones fisiológicas de la leptina, su relación con el tejido hemolinfopoyético y el control de la HTA constituye otro paradigma investigativo en la medicina científica. Debemos entender cómo a través de estructurar una dieta con macronutrientes de calidad, podremos mejorar la saciedad y prevenir las enfermedades derivadas de la mala nutrición.

Los estudios de los efectos reductores del peso de la hormona, en seres humanos, están en curso, pero los investigadores todavía tienen mucho por recorrer antes de comprender completamente cómo la hormona afecta al cerebro y a otros tejidos. Además de su aplicación dentro del tratamiento de la obesidad esta hormona tiene perspectivas de aplicación en otras áreas como es la prevención de la retinopatía diabética y del riesgo de trombosis vascular, así como alteraciones en el sistema reproductivo, entre otras.

El avance que supuso el descubrimiento de esta molécula y el posterior estudio de su regulación, conexiones y efectos sobre el SNC están resultando fundamentales en la comprensión del sistema de regulación del balance energético.

El descubrimiento de esta molécula proteica y de la regulación que ejecuta sobre el sistema de balance energético en el organismo así como su influencia en gran número de procesos fisiológicos del cuerpo humano nos llevan inexorablemente a tratar de investigar más acerca de estas funciones, a tener nuevas inquietudes sabiendo que el modelo humano de obesidad responde a una resistencia a la Leptina por diferentes causas y que será la terapia del futuro con relación entre otras enfermedades a la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. López J. 2004. Genética en la obesidad. Rev de Endocrinología y Nutrición. Vol. 12, No 4 Supl. 3.

2. Chuanhui D. (2003) Interacting Genetic Loci on Chromosomes in Human Obesity. A. J. Hum Genet. 72:115-124
3. Villaseñor A. (2002). El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad. Rev Endoc y Nut.. Jul 2002. 10. 3: 135-139.
4. Simón E, Del Barrio, A.S. Leptina y Obesidad. Anales Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 1): 53-64
5. Ovies G. et al. Leptina y reproducción. Rev. Cubana Endocrinol 1999; 10(3):191-97.
6. Mockus I. Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad. Salud UIS 2001;33:84-89.
7. Zhang F et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. Nature 1997; 387(6629): 206-9.
8. Auwerx J, Staels B. Leptin. The Lancet 1998; 351: 737-42.
9. Martí, A; Martínez, J.A. La leptina y la regulación del peso corporal. Endocrinología 2005;4:54-56.
10. Carrascosa A, Yeste D. Leptina: Una hormona del tejido adiposo. Rev Chil 1999; 26 (1)
11. Tartaglia L.A. The leptin receptor. J Biol Chem 1997; 272: 6093-6096.
12. González-Barranco J. Leptina y obesidad. Rev Invest Clin 2000; 52 (2): 113-114. Leptina y obesidad: ¿El uso de esta hormona es la solución a esta enfermedad?