

Papel dual de la leptina en la obesidad

Dual role of leptin in obesity

Quintanar, José Luis; Salinas, Eva

José Luis Quintanar jose.quintanar@edu.uaa.mx
Universidad Autónoma de Aguascalientes, México
Eva Salinas
Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

Lux Médica
Universidad Autónoma de Aguascalientes, México
ISSN: 2007-1655
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 17, núm. 50, 2022
mcterron@correo.uaa.mx

Recepción: 13 Diciembre 2021
Aprobación: 13 Abril 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/486/4863044007/>

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Resumen: La obesidad es un problema de salud mundial cuyo origen puede deberse a afectaciones de comportamiento alimentario, genéticas y/o culturales. Como resultado de la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo, la cual va más allá de las necesidades orgánicas, se produce la obesidad. Un apetito desmedido genera un desbalance energético con su consecuente aumento de peso, y puede ser causado por el hipotálamo cuando no recibe las señales adecuadas. La leptina es una hormona producida por los adipocitos y que normalmente llega al hipotálamo por vía sanguínea y se une a su receptor específico, induciendo la síntesis y secreción de neuropéptidos anorexigénicos, los responsables de la inhibición del apetito. Sin embargo, cuando su calidad, cantidad o receptores de la leptina no están a nivel funcional, se produce una hiperfagia que genera la obesidad. La terapia con leptina para pacientes obesos parece ser una alternativa viable para establecer un mejor balance energético. Así mismo, se han correlacionado niveles bajos y altos de leptina tanto con un proceso inflamatorio crónico como con una reducción de la respuesta inmune y, por tanto, una mayor susceptibilidad a infecciones. Una mejor comprensión de los mecanismos que regulan el apetito, la homeostasis energética y su implicación en la obesidad son de los principales retos de impacto en la salud mundial.

Palabras clave: balance energético, hipotálamo, apetito, dieta, orexigénicos.

Abstract: Obesity is a global health problem, whose origin may be due to affectations of eating behavior, genetics and/or cultural. As a result of the excessive accumulation of fat in the body that goes beyond organic needs, obesity occurs. An excessive appetite generates an energy imbalance with its consequent weight gain and that can be caused by the hypothalamus when it does not receive the appropriate signals. Leptin is a hormone produced by adipocytes that normally reaches the hypothalamus via the blood and binds to its specific receptor, inducing the synthesis and secretion of anorexigenic neuropeptides, responsible for inhibiting appetite. However, when its quality, quantity or leptin receptors are not at a functional level, hyperphagia occurs, generating obesity. Leptin therapy for obese patients seems to be a viable alternative to establish a better energy balance. Likewise, low or high levels of leptin, have been correlated both with a chronic inflammatory process, as well as a reduction in the immune response and, therefore, greater susceptibility to infections. A better understanding of the mechanisms that regulate appetite, energy homeostasis and its implication in

obesity are perhaps the main challenges with an impact on world health.

Keywords: energy balance, hypothalamus, appetite, diet, orexigenics.

Introducción

La obesidad es un problema de salud mundial cuyo origen puede ser de diversa índole, como el caso de las afectaciones de comportamiento alimentario, genéticas y culturales. Dichas afectaciones pueden incrementar el riesgo de generar tanto morbilidad como mortalidad, y dentro de los principales efectos deletéreos de la obesidad se han identificado las enfermedades oncológicas, cardiovasculares y metabólicas.^{1, 2, 3}

La obesidad, del latín *obesitas*, se define como el aumento de peso corporal más allá de las necesidades orgánicas, y surge como resultado de la acumulación excesiva de grasa en el cuerpo. Tal acumulación puede tener como causas una alteración endógena donde los trastornos metabólicos pueden ser los responsables, o bien, los de tipo exógeno, que incluyen una ingesta de alimentos desproporcionada en relación con el gasto energético.⁴

Un punto clave en el mantenimiento del equilibrio energético del cuerpo es el apetito, el cual se define como el deseo natural de ingerir alimento. Cualquier anomalía que conlleve un incremento en el comer (frecuencia, duración, magnitud, etc.), generalmente desemboca en un apetito mayor y esto culmina, inevitablemente, en el aumento de peso y, por tanto, la manifestación de la obesidad.⁵ Por otro lado, y de manera opuesta, tenemos la anorexia, fenómeno caracterizado por la falta crónica de apetito debida a causas psicológicas y/o corporales, que conduce a una pérdida severa de peso corporal y un desbalance energético y nutricional y la cual, en casos extremos, puede llevar a la muerte.⁶

Desde los años 50 del siglo pasado, se han propuesto modelos para explicar la regulación del apetito, como lo es el “modelo lipostático”.⁷ Este sistema justifica la manera de mantener la homeostasis energética, o sea el equilibrio entre el consumo y el almacenamiento de energía.

Conducta alimentaria y el hipotálamo

Como en la mayoría de los casos, la información sensorial del cuerpo se integra con el sistema nervioso central y, a través de mecanismos homeostáticos, mantiene el equilibrio de las variables fisiológicas. Con relación al apetito, el sistema sensorial reconoce la falta de energía, el sistema nervioso integra la información y genera la sensación de hambre. El hambre induce una conducta alimentaria haciendo que se ingiera alimento y este inhibe la sensación de hambre (saciedad), reduciendo el apetito.

El órgano del sistema nervioso responsable de integrar la información sensorial de apetito-hambre es el hipotálamo, el cual participa en múltiples funciones básicas como la regulación de la temperatura, el sueño-vigilia, la reproducción, el estrés, la conducta emocional, entre otras. El hipotálamo presenta áreas

específicas que están involucradas en alguna función concreta. Así, las áreas ventromedial y lateral del hipotálamo juegan un papel fundamental en el balance energético. Si se produce una lesión en el núcleo ventromedial se da una desmedida ingesta de alimento conocida como hiperfagia y una anormal ganancia de peso corporal, por lo que se denomina a esta área el centro de la saciedad. Por otro lado, una lesión en el área lateral produce pérdida del apetito o afagia y como consecuencia una disminución del peso corporal, llamándosele a esta área el centro del apetito. El núcleo arcuato del hipotálamo está asociado con la homeostasis energética en dos puntos importantes. El primero de ellos es que en él se encuentran neuronas que sintetizan compuestos químicos que inducen la sensación de apetito (compuestos orexigénicos) como el neuropéptido Y, los opioides, dinorfinas, endorfinas, galanina y algunos aminoácidos como el ácido gamma-amino-butírico (GABA) y el glutamato. Igualmente, se producen compuestos que inhiben el apetito (anorexigénicos) como la hormona estimulante de los melanocitos. El segundo punto importante es que el núcleo arcuato carece de barrera hematoencefálica, lo cual significa que es un sitio de fácil acceso a señales periféricas provenientes de la circulación general como las hormonas adrenales, los esteroides gonadales, la insulina o la leptina.^{4,5}

Papel de la leptina

La leptina (del griego *leptos* –delgado–, alusivo a la complexión delgada) es una proteína de 16 kilodaltones de peso molecular que se expresa en los adipocitos o células del tejido graso. Está conformada por 167 aminoácidos y su molécula es una proteína globular con una estructura terciaria similar a citocinas hemapoyéticas, como las interleucinas.⁸ Igualmente se ha determinado que la leptina es una hormona, ya que se produce en un tejido específico, viaja por el torrente circulatorio y tiene un efecto biológico en un órgano blando como lo es el hipotálamo. Además de los adipocitos, otros órganos y tejidos producen leptina, como el estómago, el músculo esquelético, células de la glándula hipofisiaria y la placenta.^{9, 12} La naturaleza pleiotrópica de esta hormona se debe a la amplia distribución de su receptor (LEPR), el cual presenta una estructura similar a la familia de receptores de citocinas clase I.¹³

El gen responsable de la expresión de la proteína leptina es el gen OB (de obeso) y fue clonado y secuenciado por primera vez por Jeffrey Friedman en 1994.¹⁴ Cuando se tienen ratones con una mutación en estos genes (ratones *ob/ob*) en los que las dos copias del gen se hallan defectuosas, no se da el mensaje para que se sintetice la leptina y lo que se observa es que los ratones experimentan un síndrome de obesidad extrema. Estos resultados vinculan de manera directa la relación entre la deficiencia de leptina y la obesidad, aunque los mecanismos mediante los cuales se da este efecto no son aún del todo claros y, particularmente, el descubrimiento de nuevos actores hacen más compleja su interacción.

Mecanismo de acción de la leptina

En condiciones normales, la producción de leptina se incrementa conforme se aumenta el número y tamaño de los adipocitos. La leptina llega al núcleo arcuato

del hipotálamo por vía sanguínea y se une a su receptor específico (LEPR), induciendo la síntesis y secreción de neuropéptidos anorexigénicos, responsables de la inhibición del apetito.

La spexina, un péptido de 14 aminoácidos, también conocido como neuropéptido Q y ampliamente expresado en el sistema nervioso central y tejidos periféricos como el hígado, las gónadas y los riñones, está involucrado en el mecanismo de acción de la leptina.^{15, 16} La leptina promueve la transcripción de spexina en el núcleo arcuato, lo que da como resultado una disminución en la ingesta de alimentos y reducción del peso corporal.¹⁷ Así mismo, la leptina también estimula la acción del sistema nervioso simpático en los adipocitos, guiando la fosforilación oxidativa mitocondrial con un consecuente aumento de calor (gasto de energía) e inhibición del neuropéptido Y, el cual, como se mencionó, es del tipo orexigénico, es decir, inductor del apetito. En síntesis, en condiciones normales la leptina inhibe el apetito e incrementa el consumo de calorías. Durante periodos de ayuno, las concentraciones plasmáticas de leptina producidas por el tejido adiposo son bajas, originando una acumulación de las reservas de energía para desarrollar funciones esenciales de supervivencia.¹⁸ Estos niveles bajos de leptina se han asociado con la susceptibilidad al choque endotóxico en animales en estado de inanición.¹⁹ En general, niveles bajos de la hormona, su ausencia o una señalización alterada tras su unión al receptor (resistencia a la leptina) son condiciones asociadas a una susceptibilidad incrementada a las infecciones, poniendo de manifiesto el papel importante que desarrolla en la activación de la respuesta inmune protectora.²⁰

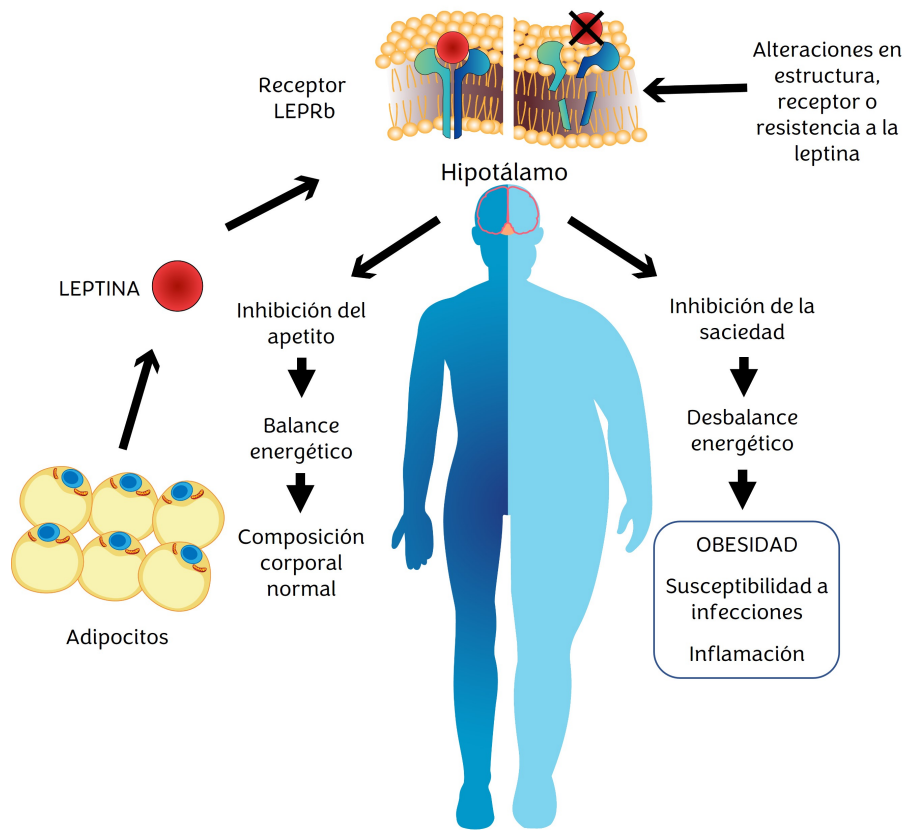


Figura 1
Relación de la leptina con la obesidad

En condiciones normales, los adipocitos secretan leptina, la cual llega a través del torrente sanguíneo a su receptor LEPRb en el núcleo arcuato del hipotálamo. La activación de este receptor induce la síntesis y secreción de neuropéptidos anorexigénicos (entre ellos la spexina), responsables de la inhibición del apetito y, de esta manera, se logra una disminución en el consumo de alimento y un balance energético. Sin embargo, cuando existen alteraciones en la estructura misma de la leptina por causas genéticas, así como en la función normal del receptor LEPRb, o bien cuando se presenta una resistencia a la leptina, se bloquea la ruta que inhibe el apetito, lo que podría conducir a aumentar la ingesta calórica y desembocar en la obesidad. Así mismo, esta reducción en el papel funcional de la leptina pudiera ocasionar un incremento en la susceptibilidad a infecciones, así como inflamación crónica de bajo grado.

Terapia de leptina

Como se ha visto, los ratones de laboratorio *ob/ob* desarrollan una obesidad severa debido a que no se da la saciedad por la ausencia de leptina y, como efecto, los animales ingieren una gran cantidad de alimento, dándose una alteración en el gasto de energía.¹⁴ En relación con estudios realizados en humanos, en 1997 se identificó a dos niños, quienes eran primos hermanos y ambos tenían dos copias de un gen *ob* con una mutación que se manifestaba en su cuerpo como un síndrome de obesidad mórbida debido a la hiperfagia que presentaban.

El síndrome se acompañaba con niveles indetectables de leptina en la sangre. Posteriormente al tratamiento de un año, durante el cual se aplicó vía subcutánea cierta dosis de leptina, se logró que regularan su ingesta de alimento y, por consiguiente, hubo una disminución de la masa corporal y más del 98% de la pérdida de peso fue representada por la materia grasa.²¹ Estos estudios plantean que la administración subcutánea de leptina es una posible terapia a largo plazo para niños con deficiencias congénitas en la producción de la hormona leptina.²²

Respuesta inmune-leptina-obesidad

Actualmente se sabe que en la obesidad inducida por la dieta se produce resistencia a la leptina, generando hiperleptinemia (niveles de leptina elevados en sangre) como un mecanismo compensatorio. La resistencia a la leptina en el hipotálamo altera los mecanismos de control de peso y conduce a la obesidad. Además, debido a que la leptina actúa como una adipocina inflamatoria, esta gran cantidad de leptina en la sangre puede contribuir al estado de inflamación crónica de bajo grado que se ha asociado a la obesidad.²³ Diferentes leucocitos inflamatorios expresan LEPRs, como neutrófilos, monocitos, macrófagos, mastocitos, células NK, y linfocitos T y B, y tras el reconocimiento de la hormona se inducen señales de activación, supervivencia y quimiotaxis celular.²⁴ Particularmente, la leptina circulante en la obesidad se ha asociado con el reclutamiento y activación de monocitos sanguíneos en los tejidos.²⁵ Así, el tejido adiposo de individuos obesos contiene un mayor número de macrófagos que el de individuos delgados,²⁶ y, además, presenta un cambio en el fenotipo de los macrófagos infiltrados con una relación aumentada de macrófagos M1 (proinflamatorios) en relación a los M2 (antiinflamatorios).²⁷ Sin embargo, ratones que no expresan el gen de la leptina o el de su receptor generan obesidad severa, pero con una menor infiltración de macrófagos y expresión de genes inflamatorios en tejido graso.²⁸ El macrófago es, junto con el adipocito, la fuente principal de las citocinas que median la inflamación crónica en la obesidad. Además, el efecto antiinflamatorio inducido por la leptina al activar el sistema simpático hipotalámico se ve reducido como consecuencia de la resistencia a la leptina,²⁹ potenciando el fondo inflamatorio en la obesidad. Esta inflamación de bajo grado, junto a la hiperleptinemia, hace a los individuos obesos más susceptibles a desarrollar enfermedades metabólicas, como diabetes tipo 2 y aterosclerosis, además de presentar un mayor riesgo a padecer cáncer y enfermedades autoinmunes.^{28,30,31}

Por otro lado, en la obesidad, tanto la hiperleptinemia como la resistencia a la leptina están relacionadas con alteraciones funcionales en las células de la respuesta inmune, generando una disminución inmune que contribuye a una respuesta subóptima frente a los agentes infecciosos que se asocia con un incremento en la susceptibilidad a las infecciones virales.³² Particularmente, se ha encontrado una correlación entre la obesidad y la infección causada por el virus SARS-CoV2, donde este tipo de comorbilidad incrementa el riesgo de desarrollar una COVID severa que progresa a fallo respiratorio y muerte del paciente.³³

Una observación relacionada con factores de género es que los ratones macho presentan mayor nivel de leptina en suero y en tejido graso, sus macrófagos manifiestan una actividad migratoria aumentada en respuesta a la leptina y niveles de LEPR incrementados en presencia de ácidos grasos libres (hiperlipidemia) y, por lo tanto, acumulan mayor número de macrófagos en tejido adiposo, en comparación con los ratones hembra obesos.³⁴ Estas diferencias intrínsecas al sexo en los macrófagos en condiciones de obesidad explican parcialmente el riesgo mayor a enfermedades cardiovasculares y resistencia a la insulina que presentan los hombres en relación con las mujeres.

Conclusiones

El hipotálamo es el centro integrador de la conducta alimentaria y cualquier alteración en su función puede inducir respuestas como el desbalance energético causado por la ingesta excesivas de alimento y, por tanto, causar obesidad.

El desbalance energético puede ser causado por factores vinculados a la sensación de apetito o saciedad. Particularmente, un factor en el control del apetito es la hormona leptina, cuya expresión puede verse reducida o que se haya generado resistencia a ella; o bien, que su receptor esté afectado. Este hecho puede alterar al hipotálamo y generar una sensación de hambre con la consecuente obesidad. El conocer los mecanismos de acción de la leptina y su asociación con la obesidad ha permitido plantear tratamientos para regular este desbalance energético, así como establecer su interacción con la respuesta inmunológica.

La comprensión de los mecanismos que regulan el apetito y la homeostasis energética es quizás uno de los principales retos que tenemos en la actualidad. Además, descifrar a nivel molecular los mecanismos de participación de la leptina en el desarrollo de enfermedades metabólicas, autoinmunes o cáncer permitirá aclarar si esta hormona es un actor real o solamente un mediador del proceso inflamatorio asociado a la obesidad.

Referencias

1. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci.* Oct 2012; 1271:37–43.
2. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, *et al.* Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017; 15(1):30–9.
3. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res J Lab Clin Med.* May 2017; 183:57–70.
4. Goldman L, Schafer A. *Goldman-Cecil Medicine, 2° Volume Set, 26th Edition* [Internet]. [Consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/goldman-cecil-medicine-2-volume-set/goldman/978-0-323-53266-2>
5. Bray G.A. Mechanisms for development of genetic hypothalamic and dietary obesity. En: *Molecular and Genetic Aspects of Obesity*. Baton Rouge, LA: LSU Press; 1996. p. 2–66.
6. Moldawer LL, Lowry SF, Cerami A. Cachectin: its impact on metabolism and nutritional status. *Annu Rev Nutr.* 1988; 8:585–609.

7. Kennedy GC. Therole of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 15 Ene 1953; 140(901):578–96.
8. Considine RV, Caro JF. Leptin: Genes, Concepts and Clinical Perspective. *Horm Res Paediatr.* 1996; 46(6):249–56.
9. Kasacka I, Piotrowska Ż, Niezgoda M, Łebkowski W. Differences in leptin biosynthesis in the stomach and in serum leptin level between men and women. *J Gastroenterol Hepatol.* Nov 2019; 34(11):1922–8.
10. Nwadozi E, Ng A, Strömberg A, Liu H-Y, Olsson K, Gustafsson T, *et al.* Leptin is a physiological regulator of skeletal muscle angiogenesis and is locally produced by PDGFR α and PDGFR β expressing perivascular cells. *Angiogenesis.* Feb 2019; 22(1):103–15.
11. Popovic V, Damjanovic S, Dieguez C, Casanueva FF. Leptin and the pituitary. *Pituitary.* Abr 2001; 4(1–2):7–14.
12. Schanton M, Maymó JL, Pérez-Pérez A, Sánchez-Margalet V, Varone CL. Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta. *Reprod Camb Engl.* Ene 2018; 155(1):R1–12.
13. Wada N, Hirako S, Takenoya F, Kageyama H, Okabe M, Shioda S. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat.* Nov 2014; 61–62:191–9.
14. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1 Dic 1994; 372(6505):425–32.
15. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, *et al.* Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res.* Mar 2007; 17(3):320–7.
16. Sonmez K, Zaveri NT, Kerman IA, Burke S, Neal CR, Xie X, *et al.* Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones. *PLoS Comput Biol.* Ene 2009; 5(1):e1000258.
17. Jeong B, Kim K-K, Lee T-H, Kim H-R, Park B-S, Park J-W, *et al.* Spexin Regulates Hypothalamic Leptin Action on Feeding Behavior. *Biomolecules.* 31 Ene 2022; 12(2):236.
18. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet Lond Engl.* 7 Mar 1998; 351(9104):737–42.
19. Faggioni R, Moser A, Feingold KR, Grunfeld C. Reduced leptin levels in starvation increase susceptibility to endotoxic shock. *Am J Pathol.* May 2000; 156(5):1781–7.
20. Ikejima S, Sasaki S, Sashinami H, Mori F, Ogawa Y, Nakamura T, *et al.* Impairment of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection in liver of db/db and ob/ob mice. *Diabetes.* Ene 2005; 54(1):182–9.
21. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, *et al.* Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 26 Jun 1997; 387(6636):903–8.
22. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, *et al.* Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* Oct 2002; 110(8):1093–103.
23. Gasmi A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L, Björklund G. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *Curr Med Chem.* 2021; 28(4):800–26.

24. Pérez-Pérez A, Sánchez-Jiménez F, Vilariño-García T, Sánchez-Margalet V. Role of Leptin in Inflammation and Vice Versa. *Int J Mol Sci.* 16 Ago 2020; 21(16):E5887.
25. Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *Am J Physiol Cell Physiol.* Nov 2007; 293(5):C1481-1488.
26. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* Dic 2003; 112(12):1796-808.
27. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* Ene 2007; 117(1):175-84.
28. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* Dic 2003; 112(12):1821-30.
29. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Masuzaki H, Yoshimasa Y, et al. Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system. *Neurosci Lett.* 19 Jun 1998; 249(2-3):107-10.
30. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 3 Ene 2017; 127(1):1-4.
31. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* Jul 2018; 39(7):1176-88.
32. Guglielmi V, Colangeli L, D'Adamo M, Sbraccia P. Susceptibility and Severity of Viral Infections in Obesity: Lessons from Influenza to COVID-19. Does Leptin Play a Role? *Int J Mol Sci.* 20 Mar 2021; 22(6):3183.
33. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021; 37(2):e3377.
34. Chen K-HE, Lainez NM, Coss D. Sex Differences in Macrophage Responses to Obesity-Mediated Changes Determine Migratory and Inflammatory Traits. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 Ene 2021; 206(1):141-53.