

Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

CONTROL DE LA ALIMENTACIÓN Y LEPTINA

Lic. Lucía Fariñas Rodríguez, Dr. Mercedes Meléndez Minobis, Lic. Zonia Martínez, Lic. Yelamy Travieso, Lic. Aimé Posada y Lic. María D. Dujarric

RESUMEN

Se señalaron los conocimientos más recientes del papel de la leptina y sus vías de acción en el sistema nervioso central, así como su relación con otras señales que también están involucradas en el mantenimiento del peso corporal. La obesidad se ha convertido en la epidemia de mayor crecimiento en las últimas 2 décadas. Se estima que 28 % de los estadounidenses y 20 % de los europeos son obesos, y muchos más son sobrepeso. Esta entidad está estrechamente relacionada con problemas de salud, como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y la hipertensión entre otros, de aquí la importancia que requiere el entendimiento de todos los procesos fisiológicos, bioquímicos y conductuales que intervienen en su establecimiento. Mucho se ha avanzado en los mecanismos involucrados en el establecimiento de la obesidad desde el descubrimiento del gen obeso y su producto génico, la leptina, la cual informa al SNC del estado energético, modificando así la alimentación y la homeostasis energética, 1 de los 3 procesos interrelacionados en la implantación de la obesidad.

Palabras clave: Leptina, obesidad, neuropéptido Y, control de la alimentación.

Durante las 2 últimas décadas, la obesidad se ha convertido en un problema de salud de alta incidencia en la población mundial, con un importante incremento en todas las sociedades desarrolladas, contribuyendo a esto la abundancia de alimentos altamente energéticos y una menor actividad física determinada por el alto desarrollo tecnológico.^{1,2}

La obesidad es el resultado de un desequilibrio crónico entre el consumo y el gasto de energía. Los factores medioambientales, como la disponibilidad aumenta-

da de comida altamente calórica o la necesidad disminuida para la actividad física, contribuyen a su desarrollo y su influencia se amplifica por la predisposición genética.³ Existen diferencias variables en la respuesta entre individuos frente a la dieta y a los diferentes factores ambientales, dado por las características individuales de los mecanismos de control del peso corporal.

Con el avance de las investigaciones en el campo de la obesidad, se han conocido diferentes genes relacionados con la regulación del peso corporal. Por otra parte,

la obesidad se asocia claramente a problemas de salud importantes, como la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, diversos tipos de cáncer y otras alteraciones, además de constituir un problema desde el punto de vista social, estético y psiquiátrico.^{4,5}

La condición de obesidad está implantada por un incremento del número de células grasas, por el aumento de tamaño de las células grasas, o por una combinación de ambas, resultado de un conjunto de interacciones conductuales, fisiológicas y bioquímicas.

La obesidad ocurre cuando la energía consumida excede el gasto energético, como resultado de cambios genéticos o adquiridos en 3 tipos de procesos fundamentales que están interrelacionados: control de la alimentación, control de la eficiencia energética y adipogénesis.⁶

En el presente trabajo se exponen los conocimientos más recientes sobre el control alimentario y el papel de la leptina, así como de otras sustancias relacionadas.

DESARROLLO

Numerosas señales llevan la información sobre el estado de la grasa corporal desde la periferia a áreas del cerebro que controlan la homeostasis energética. Estas señales son principalmente originadas, o desde el tejido adiposo, como la leptina o desde el páncreas como la insulina y amilina. Estos factores circulan en proporción a la masa grasa corporal y son referidos como "señales de adiposidad".⁷

En el control de la alimentación se incluyen todos los procesos bioquímicos que determinan la sensación de saciedad y hambre.

Con el descubrimiento del gen obeso (ob o lep)⁸ y su producto génico, denominado leptina, se comienza a profundizar en el

conocimiento de los procesos moleculares que intervienen en la regulación de la ingesta, el gasto energético y el nivel de reserva de grasa. La leptina, secretada por los adipocitos, está involucrada en la regulación del consumo de alimento, del gasto energético y balance energético en humanos.^{9,10} El estado de activación de las reservas energéticas en forma de grasa, en el tejido adiposo principalmente, se comunica al sistema nervioso central (SNC) mediante la leptina y quizás mediante otras señales, características del tejido adiposo.¹¹ La leptina es el mejor regulador de la grasa corporal.

Edad, sexo, establecimiento de la pubertad y consumo de alimento son los factores fisiológicos más importantes que determinan la concentración de leptina. Ha sido mostrado que la secreción de leptina es regulada por otras hormonas como la insulina, glucocorticoides y esteroides.¹² Esta tiene una masa relativa de 16 Kd y está altamente conservada en la mayoría de los mamíferos. La leptina es liberada por las células grasas a la sangre y cruza la barrera sanguínea del cerebro (BSC) para interactuar con sus receptores ubicados en el núcleo arqueado, e influir sobre la alimentación, la termogénesis y otras funciones.¹³ La integración de las señales en el SNC y la puesta en marcha del mecanismo de regulación alimentaria y energética implican la acción de otras sustancias como neuropéptidos y neurotransmisores.^{13,14} Ausencia total de leptina o insensibilidad causa hiperfagia, obesidad mórbida, diabetes, una variedad de anomalías neuroendocrinas y disfunción autonómica e inmune.¹⁵

La leptina es expresada principalmente por el tejido adiposo, sin embargo, bajos niveles son detectados en placenta, músculo esquelético, epitelio gástrico y mamario y el cerebro.^{15,16}

Hoy día se sabe que el tejido adiposo no constituye solamente un reservorio de grasa estático, sino que puede ser considerado como un verdadero órgano endocrino.¹⁷⁻¹⁹

En una vista dinámica del adipocito una gama amplia de signos emana del tejido adiposo blanco junto con la leptina, como el factor-alfa de necrosis de tumoral (TNF-alfa), interleukina-6 (IL-6), y sus receptores solubles respectivos. El tejido adiposo blanco también secreta reguladores importantes de metabolismo de las lipoproteínas como la lipoproteína lipasa (LPL) y apolipoproteína E (apoE). El número creciente de productos secretado por el adipocito incluye también, estrógeno, el angiotensinógeno, el inhibidor-1 activador del plasminógeno (PAI-1), factor del tejido y factor-beta de crecimiento transformador (TGF-beta). Se ha informado que la óxido nítrico sintetasa (NOS) es expresada en el tejido adiposo blanco así como la proteína estimulante de la acilación (ASP). También se ha mostrado que la adipofilina, adipoQ, adiposia, monobutirina, proteína del agouti y factores relacionados con los procesos proinflamatorios e inmunes son liberados por el adipocito blanco.²⁰

Se plantea que en el control del peso corporal intervienen previsiblemente otros sistemas relacionados con el tejido adiposo (TA).^{6,17} Se sabe que la insulina tiene un papel clave en la regulación de la leptina.²¹ La concentración de insulina es proporcional al grado de adiposidad, y actúa sobre receptores hipotalámicos con efectos análogos a la leptina, y ambas hormonas son liberadas en función del contenido energético.²² La administración de insulina estimula la expresión de leptina,²¹ pero su efecto tarda horas en reflejarse en la concentración de leptina circulante.^{23,24}

La concentración de leptina en sangre desciende con la pérdida de peso y con el

ayuno, aumentando con la ingestión de alimentos.^{25,26} En humanos y algunos modelos de roedores, la obesidad puede ser una consecuencia de la resistencia a la insulina, la cual puede ser el resultado de una deficiencia en el transporte de leptina a través de los BSC. La administración de leptina nativa resulta en una reducción del peso en individuos de obesidad moderada y una pérdida de peso y reversión de resistencia a la insulina y dislipidemia en individuos con bajos niveles de leptina.¹³

Existen diferencias entre sexo en cuanto a la concentraciones plasmáticas de leptina, siendo más elevadas en las mujeres, como resultado de la inhibición por andrógenos, la estimulación por estrógenos y la diferencia en la expresión de leptina relacionada a los diferentes depósitos.²⁷

La leptina es regulada por otros factores, por ejemplo es incrementada por glucocorticoides, infección aguda y citoquinas proinflamatorias. Por el contrario, la exposición al frío, estimulación adrenérgica, GH, hormona tiroidea, melatonina y el hábito de fumar, disminuyen los niveles de leptina.

En 1998 se propuso al uridin difosfato-N-acetil glucosamina, como el intermediario metabólico en adipocitos y miocitos, causantes de la estimulación de la expresión y secreción de leptina.²⁸

Como se planteó anteriormente, la leptina no es liberada solo por el TA, se sabe que puede producirse por el estómago.²⁹ La leptina almacenada por el estómago es liberada rápidamente en respuesta a la alimentación o a la administración de colecistoquinina (CCK) y gastrina, incrementándose rápido la concentración plasmática de leptina, lo que permite asignar a la leptina un papel mediador del efecto saciante de la CCK, el más representativo y conocido de los péptidos secretados por el tracto digestivo durante la comida, y de los péptidos digestivos saciantes.

Se ha demostrado que la leptina además de actuar como una hormona endocrina, actúa como un factor de crecimiento paracrino para el sistema vascular. Por estimulación local de la angiogénesis, la leptina puede promover su propia liberación dentro del sistema circulatorio para regular la saciedad mediada por el hipotálamo, efecto que contribuye particularmente al mantenimiento de la homeostasis del peso corporal.³⁰

Recién se ha descrito una hormona denominada Ghrelin, liberada al torrente sanguíneo primariamente por el estómago y que desempeña un importante papel en la recuperación del peso corporal después de una dieta de restricción energética. La circulación de esta puede trabajar en concierto con la leptina como una señal de adiposidad en el SNC. Crecientes evidencias han demostrado que la pérdida de masa grasa causa un incremento en los niveles circulantes de Ghrelin que coinciden con una disminución en los niveles de leptina circulante.³¹ Se considera al Ghrelin como una potente señal orexigénica, y la leptina una señal de saciedad al nivel del SNC.

El sistema nervioso central y el control alimentario

En los numerosos estudios realizados sobre el comportamiento alimentario se ha puesto de manifiesto el importante papel del hipotálamo en la regulación de la homeostasis energética.^{23,24}

El hipotálamo es el mayor sitio para la integración de señales centrales y periféricas que regulan la homeostasis energética. Dentro del hipotálamo, neuronas que residen en el PVN (núcleo paraventricular) se sujetan a la influencia de varios factores periféricos, incluso la leptina y la insulina.³²

Lesiones en el hipotálamo ventromedial (HVM) provocan hiperfagia y obesidad, y lesiones en el hipotálamo lateral (HL) provocan hipofagia y pérdida de peso, poniéndose así de manifiesto la existencia de los *centros del hambre* (HVM) y de la *saciedad* (HL).

Interacción de la leptina con el SNC

La interacción de la leptina con sus receptores en el SNC puede canalizarse por varias vías diferentes. La vía del neuropéptido y la vía de las melanocortinas son las 2 más evidentes y de las que se conocen más detalles.

Vía del neuropéptido Y (NPY)

Esta vía fue la primera que se planteó en 1995 y es considerada una de las más importantes aunque no la única. La leptina actúa sobre receptores hipotalámicos, determinando una supresión de la expresión del NPY y su liberación, que conduce así a una disminución del consumo de alimentos y un incremento de la actividad metabólica.^{33,34}

Los glucocorticoides producidos en la corteza adrenal, participan en la regulación energética a través de esta vía, posiblemente como antagonistas endógenos de la leptina y la insulina.³⁵

La acción del NPY produce cambios en el comportamiento alimentario y en la función endocrina y autonómica, los cuales regulan los niveles periféricos de insulina, glucocorticoides, norepinefrina y de diversos nutrientes.

En condiciones relacionadas con la pérdida de peso o con un balance negativo, como el ejercicio intenso, la restricción calórica y la lactación, la vía del NPY se desactiva provocando un incremento del apetito, respuesta mediada por

la reducción de la retroinhibición negativa de la leptina y de la insulina.³⁶ Con el aumento de peso o con la ingestión de comida, el aumento de los niveles de leptina suprime la actividad de la vía del NPY.³⁷

El NPY actúa a través de distintos receptores: Y1 a Y5, siendo los Y5 los más selectivos para estimular la ingesta.^{38,39}

La acción del NPY sobre sus receptores Y5 puede afectarse por otros neurotransmisores como el GLP-1 (*glucagon like peptide*), que inhibe la ingesta y disminuye el efecto orexigénico del NPY.⁴⁰

Vía de las melanocortinas MC4 – R

Los receptores del tipo MC4-R están estrechamente relacionados con la obesidad, sobre estos actúa el péptido Agouti como antagonista específico,⁴¹ lo cual explica que pueda dar lugar a la obesidad.

Los receptores MC4-R presentan 2 tipos de ligandos opuestos que actúan sobre ellos, estableciendo un sistema de regulación metabólica: efectores agonistas (aMSH: hormona estimuladora de melanocitos) con acción anorexigénica y los efectores antagonistas (AGRP o proteínas análogas a la codificada por el gen Agouti, con acción antagonista).^{42,43} El péptido Agouti también es antagonista específico de los receptores de melanocortinas MC4-R, acción que sería la causante de la obesidad.

La aMSH se forma a partir de proopiomelanocortina (POMC), cuya expresión puede regularse por leptina,^{44,45} la cual estimula la expresión de POMC en las neuronas del núcleo arqueado, donde un tercio de estas contiene el receptor de leptina, esas neuronas pueden proyectar sus axones que contienen aMSH a las neuronas MC4-R

de otras partes del hipotálamo. El sistema de melanocortinas tiene un antagonista endógeno, AgRP, el cual es coexpresado en la misma población del neuronal, como el NPY. AgRP actúa como un antagonista (o un agonista inverso) en el MC3-R y MC4-R para aumentar el consumo de comida y la disminución del gasto de energía.^{46,37}

El AGRP es expresado en el núcleo arqueado y su expresión se estimula cuando existe deficiencia de leptina.⁴⁶

Existen otros neuropéptidos involucrados en los mecanismos de control de la alimentación, entre los que se encuentran 2 tipos de neuropéptidos localizados en la zona lateral del hipotálamo: la hormona concentradora de melanina (MCH)⁴⁷ y las orexinas A y B.⁴⁸

La administración central de orexinas estimula la ingesta y su producción aumenta con el ayuno.

La MCH y la aMSH son 2 neuropéptidos con funciones opuestas. La primera tiene acción estimuladora sobre el apetito mientras que la segunda es anorexigénica.

Existen numerosos neuropéptidos identificados como reguladores positivos y otros como reguladores negativos y se conoce de su interregulación.

Mucho se ha avanzado en los complejos mecanismos relacionados con el comportamiento alimentario, desde el descubrimiento del gen obeso, se han identificado diversos neuropéptidos de regulación positiva (NPY, AGRP, galanina, opiáceos, orexinas, MCH) y de regulación negativa (leptina, melanocortinas, CCK entre otros), así como aspectos de interregulación, pero queda mucho por aclarar teniendo en consideración la complejidad del organismo humano y la variabilidad genética, poniéndole a la ciencia un extraordinario reto, donde biólogos, bioquímicos, genetistas, endocrinos y psicólogos, entre otros, deben aunar esfuerzos.

FOOD AND LEPTIN CONTROL

SUMMARY

The latest knowledge about the role of leptin and its ways of action in the central nervous system, as well as its relation with other signs that are also involved in the maintenance of body weight, were stressed. Obesity has become the epidemic with the highest increase in the last two decades. It is estimated that 28 % of the US citizens and 20 % of the Europeans are obese, and many others are overweight. This entity is closely related to health problems, such as diabetes, cardiovascular diseases, and hypertension, among others. That's why it is so important the understanding of all the physiological, biochemical and behavioral processes taking part in it. A great advance has been observed in the mechanisms involved in the establishment of obesity since the discovery of the obese gene and its gene product, leptin, which gives information to the CNS about the energy state, modifying nutrition and energy homeostasis, one of the three processes interrelated in the appearance of obesity.

Key words: Leptin, obesity, neuropeptide Y, food control.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998;280:1371-4.
2. SEEDO. SEEDO ' 2000 consensus for the evaluation of overweight and obesity and the assessment of obesity management. *Med Clin* 2000;115:587-97.
3. Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(2):18-27.
4. Rose DP, Kominou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004;5(3):153-65.
5. Stattin P, Soderberg S, Biessy C, Lenner P, Hallmans G, Kaaks R, Olsson T. Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern sweden. *Breast Cancer Res Treat* 2004;86(3):191-6.
6. Andreu P. Los genes de la obesidad. *Nutr Obes* 1998;1:280-98.
7. Cancellato R, Tounian A, Poitou Ch, Clement K. Adiposity signals, genetic and body weight regulation in humans. *Diabetes Metab* 2004;30(3):215-27.
8. 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.
9. Moran O, Phillip M. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects-a review. *Pediatr Diabetes* 2003;
10. Kulik-Rechberger B. Leptin-the metabolic signal from adipose tissue. *Przegl Lek* 2003;60(1):35-9.
11. Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr DP, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280:1378-83.
12. Sabath Silva EF. Leptin. *Rev Invest Clin* 2002;54(2):161-5.
13. Banks WA, Lebel CR. Strategies for the delivery of leptin to the CNS target. *J Drug* 2002;10(4):297-308.
14. Wolf G, Chen S, Han DC, Ziyadeh FN. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002;39(1):1-11.
15. Friedman JM and Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
16. Ahima RS and Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
17. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(3):197-208.
18. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004 Jul 20 [Epub ahead of print].
19. Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(2):18-27.
20. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(3):197-208.
21. Paul T, John HB. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Nutrition Soc* 2001;60:329-39.
22. Sanchis D, Balada F, Picó C, Grasa MM, Virgili J, Peinado J, et al. Oleoyl-estrone induces the loss of body fat in rats. *Inst J Obesity* 1996;20:588-94.

23. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-9.
24. Gura T. Uncoupling proteins provide new clue to obesity's causes. *Science* 1998;280:1369-70.
25. Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 1979;59:719-809.
26. Bray Ga. Obesity, fat intake, and chronic disease. En: Bloom F.E, Kipfer DJ. Editores. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Nueva York: Raven Press;1995.p.1591-608.
27. Rosenbaum M, Leibel RL. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*1999;84:1784-9.
28. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient sensitive pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-8.
29. Bado A, Lévassieur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortolozzi MN. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.
30. Renhai C, Brakenbielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(11):6390-5.
31. Weigle D, David EC, Patricia DN, Patricia AB, Scott F, Colleen CM. Roles of leptin and Ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1577-86.
32. Abhiram S. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004;145(6):2613-20.
33. Kalra SP, Kalra PS. Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine* 2003;22(1):49-56.
34. Williams G, Cai XJ, Elliott JC, Harrold JA. Anabolic neuropeptides. *Physiol Behav* 2004;81(2):211.
35. Palou A, Picó C. Obesidad y alimentación: nuevos genes neuropéptidos orexígenos y anorexígenos en el SNC. *Nutr Clin* 1998;18(4):149.
36. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathway. *Cell* 1998;92:437-40.
37. Tamas L, Horvath SD, Matthias T. Brain circuits regulating energy homeostasis. *Neuroscientist* 2004;10(3):235-46.
38. Gerald C, Walker M, Ciccione L, Gustafson EI, Bartzl-Hartman C, Smith K. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y food intake. *Nature* 1996;382:168-70.
39. Berglund MM, Hipskind PA, Gehlert DR. Recent developments in our understanding of the physiological role of PP-fold peptide receptor subtypes. *Exp Biol Med* 2003;228:217-44.
40. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edward CMB, Meeran K. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
41. Mountjoy KG, Mortrud MT, Low MJ, Simerly RB, Cone RD. Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Mol Endocrinol* 1994;8:1298-308.
42. Ollmann MN, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti related protein. *Science* 1997;278:135-8.
43. Alan C Foster, Margaret J, Stacy M, Kathy R, Gogas BA, Brian JM. Body weight regulation by selective MC4 receptor agonist and antagonists. *Annals New York Academy Sciences* 2003;994:103-10.
44. Bowles L, Kopelman P. Leptin: of mice and men? *J Clin Pathol* 2001;54:1-13.
45. Bjorbaek C, Hollenberg AN. Leptin and melanocortin signaling in the hypothalamus. *Vitam Horm* 2002;65:281-311.
46. Zimanyi IA, Pellemounter MA. The role of melanocortin peptides and receptors in regulation of energy balance. *Curr Pharm Des* 2003;9C:627-41.
47. Qu D, Ludwing DS, Gammeltoft S, Piper M, Pellemounter MA, Cullen MJ. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behavior. *Nature* 1996;380:243-7.
48. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka HH. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.

Recibido: 17 de julio de 2004. Aprobado: 4 de febrero de 2005.

Lic. *Lucía Farínas Rodríguez*. Centro de Investigaciones Biomédicas del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". 146 y 31. Cubanacán, municipio Playa. Ciudad de La Habana. Correo electrónico: lucia.farinas@infomed.sld.cu