

Leptina, acercamiento hacia una hormona

Leptine: an approach to a hormone

Alvin Mena Cantero¹; Griselda Valdés González¹

¹Residente de 1er. año en Medicina General Integral. Máster en Enfermedades Infecciosas. Diplomado en Terapia Intensiva. Policlínico Comunitario Docente "Marcio Manduley". Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García Íñiguez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la leptina tiene un importante papel en la patogenia de la obesidad, al informar al hipotálamo del contenido de grasa corporal y regular la ingesta alimentaria, no obstante, esta hormona constituye un elemental mediador de varias funciones fisiológicas en nuestro organismo.

MÉTODOS: se realizó una revisión bibliográfica que incluyó un total de 32 documentos de la especialidad de Endocrinología, a fin de describir el mecanismo fisiológico de la leptina y su relación con diversos trastornos neuroendocrinos.

RESULTADOS: las concentraciones de leptina son inferiores en el sexo masculino, lo que está en relación con el incremento de testosterona, que ejerce un efecto inhibitorio en su producción. Entre otros de sus efectos fisiológicos, interviene también en la regulación del inicio de la pubertad y participa en la respuesta inflamatoria.

CONCLUSIONES: actualmente las posibilidades de tratamiento de la obesidad y otros trastornos de fertilidad con el uso de leptina recombinante están abiertas.

Palabras clave: Leptina, trastornos neuroendocrinos, obesidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION: leptine has a significant role in obesity pathogeny, which informs to hypothalamus of the body fat content and regulates the food consumption;

however, this hormone is a elementary mediator of some physiologic functions in our organism.

METHODS: a bibliographic review was carried out including a total of 32 data from Endocrinology specialty, to describe the physiologic mechanism of Leptine, and its relation with diverse neuroendocrine disorders.

RESULTS: concentrations of Leptine are lower in male sex a feature related to the testosterone increase exerting an inhibitory effect on its production. Among other physiologic effects is the regulation of puberty onset and it is involved in inflammatory response.

CONCLUSIONS: nowadays, obesity treatment possibilities and other fertility disorders related to use of Leptine are open.

Key words: Leptine, neuroendocrine disorders, obesity.

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos el porcentaje de obesos se ha incrementado durante los últimos 15 años. Estudios refieren que en el año 2010 existirá una persona obesa por cada 12 habitantes. Otros estudios con incidencias similares se reportan en Inglaterra, Alemania y Australia.¹

La obesidad también toma gran significado en nuestro país, donde sus principales causas son la diabetes mellitus, el sedentarismo y el exceso de comidas ricas en grasas y carbohidratos. En la provincia de Matanzas, a través de un estudio realizado, se reportaron 895 pacientes con HTA, de los cuales un 71,5 % sobrepasaba su peso normal con respecto a su talla.^{1,2}

Es a partir del clonaje, en 1994, del gen de la obesidad 1 (ob1) y del descubrimiento de la leptina, que se abren nuevos horizontes en la investigación de la regulación de la adiposidad corporal y del balance energético. Su nombre deriva de la raíz griega *leptos* que significa delgado, lo que se debe a su evidente función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis. Muchos autores coinciden en presentar al hipotálamo como el principal órgano diana, lo consideran como una señal que informa a los centros reguladores del balance energético la cantidad de tejido graso almacenado, lo que trae consigo la disminución de la ingesta calórica y el aumento del gasto energético.^{3,4}

Durante los últimos años se ha acumulado una enorme cantidad de información derivada de los estudios relacionados con las determinaciones de las hormonas implicadas en los mecanismos de funcionamiento del ciclo menstrual normal, sin embargo, el descubrimiento de nuevas sustancias con potencialidades reguladoras sobre el ciclo menstrual, como las leptinas y las variantes moleculares o isoformas de FSH y prolactina, han dado una nueva proyección a estos estudios.⁴

Las nuevas investigaciones relacionadas con esta hormona abren nuevos caminos en la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con la obesidad, y también pudiera ser una útil herramienta en el tratamiento de la infertilidad femenina, sobre todo, de causas endocrinas. Por todo lo anterior expuesto y la

ascendente importancia de esta hormona, nos propusimos realizar esta revisión bibliográfica, a fin de profundizar en el significado fisiológico de la leptina y su mecanismo de acción en el organismo humano.

DESARROLLO

Desde los años 50 se han descubierto y descrito en roedores una serie de mutaciones en genes relacionados con la obesidad. Los fenotipos de los ratones obesos que desarrollan la obesidad en estadios tempranos, que presentan hiperfagia, una reducción en el gasto energético y resistencia a la insulina con alta susceptibilidad para la diabetes, están bien caracterizados.^{4,5} Esta hormona peptídica es secretada a la sangre principalmente por el tejido adiposo blanco, aunque también se ha encontrado producción de leptina, en menor medida, por la placenta, el estómago y las células estelares del hígado, músculo esquelético de rata, en las células epiteliales del tejido mamario humano y en las células hipofisarias de ratas y ratones.⁵

Diversas localizaciones del tejido adiposo: subcutánea, retroperitoneal y perilinfática contribuyen a los niveles de leptina circulantes, aunque la expresión de leptina es mayor en la grasa subcutánea que en la visceral, diferente cuantía que depende del tamaño del depósito y de sus características metabólicas.^{6,7}

Durante los 3 años siguientes a la identificación de la leptina se pensó que esta solo se sintetizaba en las células adiposas (adipositos), pero luego, en estudios recientes realizados *in vitro* e *in vivo* se demostró que la hormona se expresa también en las células trofoblásticas y en las del amnios, elevando sus concentraciones durante el embarazo, sobre todo, en el 2do. y 3er. trimestre, y en condiciones anormales. En los cultivos de células de la mola hidatiforme y el coriocarcinoma, además es probable que también se exprese en el cerebro.⁷

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
3. 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.^{6,7}

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.^{8,9}

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.^{10,11}

La presencia de respuesta a los glucocorticoides en el gen de la leptina, sugiere que su expresión puede estar modulada por estos agentes. En efecto, los agonistas adrenérgicos, que actúan aumentando la concentración de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), reducen la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la leptina *in vivo*, y, por lo tanto, los niveles circulantes. Por el contrario, los glucocorticoides aumentan la expresión de leptina *in vitro*. Del mismo modo, la administración de glucocorticoides en humanos conlleva una elevación sostenida de los niveles circulantes de leptina.¹¹

Datos recientes sugieren que la leptina puede controlar los niveles de glucocorticoides mediante una inhibición de la producción hipotalámica de neuropéptido y/o hormona liberadora de corticotropina (CRH). La leptina podría actuar bloqueando el eje secretor representado por el hipotálamo, la hipófisis anterior y la corteza adrenal.¹¹

Finalmente, además de la adiposidad, el balance energético, la dieta o las hormonas, diversos factores intrínsecos de los adipocitos como las citoquinas, o incluso, algunos factores de la transcripción, podrían regular la expresión de la leptina y sus niveles circulantes. Así, se ha investigado el papel del factor de necrosis tumoral alfa sobre los niveles de leptina, y se ha comprobado que este induce la expresión de leptina en modelos animales. La interleuquina 1 (IL-1) parece ejercer también el mismo efecto sobre los niveles de leptina. Estos datos abren la posibilidad de que la leptina pudiera estar involucrada en los estados de caquexia (SIDA, cáncer) que cursan con altos niveles de citoquinas.¹⁰⁻¹²

Significado fisiológico

La leptina, secretada por las células adiposas, de acuerdo con las investigaciones más recientes, actúa como una señal nutricional que se dirige al SNC y se encarga de modular los mecanismos neuroendocrinos que median entre las diversas respuestas adaptativas y de comportamiento.^{13,14}

El receptor de la leptina es una proteína de membrana de unos 1 200 aminoácidos con distintas isoformas. La estructura de estos receptores es parecida a la de los receptores de citoquinas (por ejemplo, receptor de la hormona de crecimiento).¹⁵⁻¹⁷ Las funciones de los receptores, en su forma larga, consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del SNC, mientras que los isoformas cortas se han relacionado con el transporte y aclaramiento de la leptina con la regulación del sistema inmune. Las restantes isoformas expresan el dominio transmembrana, principalmente en los núcleos hipotalámicos, donde la leptina parece ejercer sus acciones más rápidas y potentes.^{18,19}

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 (NIDDM).²⁰

Otras acciones de la leptina

Varios autores han sugerido que la ingesta calórica, la composición corporal, o la reserva de tejido adiposo, de algún modo, ejercen control en la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y pueden constituir un factor permisivo en el inicio de la pubertad y su completo desarrollo, tanto en roedores como en seres humanos.²¹⁻²³

García-Mayor y otros demostraron en un estudio realizado con 789 niños normales de ambos sexos de entre 5 y 15 años, que los niveles circulantes de leptina se incrementan en unos y en otros antes de que se eleven otras hormonas relacionadas con el comienzo de la pubertad, acorde con el aumento del IMC. Dicho incremento es similar en ambos sexos hasta aproximadamente los 10 años de edad, en que los niveles de leptina disminuyen en el varón a medida que se elevan las concentraciones de testosterona. Resultados similares reportan otros investigadores, al plantear que los niveles séricos de leptina se incrementan en niñas y disminuyen en varones después de alcanzar el estadio de adolescente.^{24,25}

En mujeres con anorexia nerviosa, enfermedad psiquiátrica caracterizada por una disminución de la ingesta calórica, bajo peso y grasa corporal reducida, y con frecuencia, infertilidad y amenorrea, los niveles de leptina son significativamente menores si se comparan con mujeres con peso corporal normal y similar edad.²⁶

La leptina participa en la respuesta inflamatoria a la vez que modifica la función inmune. En concreto, estimula la proliferación de las células T CD4+ (hematopoyesis y linfopoyesis) y la producción de citoquinas. Recientes trabajos señalan, por otro lado, que la leptina actúa sobre células endoteliales, estimulando la angiogénesis y su posible participación en la regulación de la presión arterial.^{27,28} También se ha demostrado que esta hormona ejerce control en la secreción hipotalámica de GnRH, y puede constituir un factor permisivo en el inicio y mantenimiento del desarrollo puberal, y que en las deficiencias posteriores, como ocurre en sujetos con depósitos grasos escasos, trae como consecuencia trastornos de la función reproductiva. Las concentraciones de leptina son inferiores en el sexo masculino, lo que está en relación con el incremento de testosterona, la cual ejerce un efecto inhibitorio en su producción. Se ha encontrado, además, que existe un pico agudo de leptina que precede el principio de la pubertad en niños.²⁹⁻³¹

Perspectivas para el tratamiento de la obesidad con leptina

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 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.³²

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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García R. Trastornos cardiovasculares en la obesidad. Rev Cubana Endocrinol. 2000;6(2):123-8.
2. Zhang Y, Proenca R, Maffei M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature: 2006;372:425-32.
3. García A, Zamora R. Leptina y reproducción. Rev Cubana Endocrinol. 1999;10(3):191-7.
4. Hardie L, Tayhurn P, Abramovich D, Fewler P. Circulación de leptina en una mujer: estudio longitudinal de su ciclo menstrual y su embarazo. Rev Clínica Endocrinol. 2005;47:101-6.
5. Flier JS. Leptin expresion and action new experimental paradigms. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;94:4242-5.
6. Considine R, Sinha MK, Heima ML. Serum immunoreactive-leptin concentration in normal weight and obese humans. N Engl J Med. 2005;334:292-5.
7. Craft L, Howard S, Kith LM, Ang Ch. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of obese gene product. Nature. 2003;377:530-2.
8. Manzano CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assesment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys vs rising leptin levels may signal the onset of puberty. J Clin Endocrinol Metab. 2004;82:1066-70.
9. Tritos NA, Manzoros CS. El rol de la leptina en la obesidad. Diabetología. 2005:779-83.
10. Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: a molecule integrating somatic energy store, energy expenditure and fertility. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2004;9:117-24.
11. Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, Sainsbury A, Zakzewska KE, Jeanrenaud B. The loop system between neuropeptide Y and leptin in normal and obese rodents. Horm Metabol Res. 2003;28:642-8.
12. Garreiro D. Detección de altas concentraciones de leptinas en pacientes obesos. Rev Médica de Chile. 2005;27(3):42-6.
13. Yu WH, Walczewska A, Karanth S, Mccann SM. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland. Endocrinology. 2004;138:5055-8.

14. Esler M, Vaz M, Collier G. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet*. 2003;351:870.
15. Marti A, Martínez M. La leptina y la regulación del peso corporal. *Rev Cubana Endocrinol*. 2007;21(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol21_3_07/end07106.html Consultado 3 de marzo de 2008.
16. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Branderberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;83:1893-9.
17. Wiesner G, Vaz M, Collier G, Seals D, Kaye D, Jennings G, et al. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2270-4.
18. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 2005;269:546-9.
19. Manuel Maliqueo Y, Valeria Piwonka S. Evaluación del efecto agudo de la administración de GnRH sobre la secreción de leptina en mujeres sanas e hiperandrogénicas. *Rev Méd Chile*. 2004;128(5):42-8.
20. Spicer LJ, Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*. 2004;138:3374-9.
21. Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*. 2002;137:3144-7.
22. Fred J. Receptores hipotalámicos implicados en la obesidad. *Int J Obes (Lond)*. 2007;17(9). Disponible en: http://Obesity London Journal/international journals/end /vol17_9_04/obs12309.html Consultado 13 de enero de 2008.
23. García-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, Lage M, Dieguez C, Casanueva FF. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body, mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2005;82:2849-55.
24. Mazusaki H, Ogawa Y, Sagawa N. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med*. 2003;3:1029-33.
25. Cruz G, Santiesteban F. Péptidos hormonales en el desarrollo puberal. *Rev Médica de Chile*. 2004;19(4):61-5.
26. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, Mccann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;94:1023-8.
27. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in health children and adolescents: Dependence on body mass index, body fat mass, gender pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2006;82:2904-10.

28. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway-a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metabol Res.* 2002;28:619-32.

29. Pérez F, Maliqueo M, Recabarren SE. Secreción de leptina en mujeres hipogonadales. *Rev de México.* 2006;14(8):1435-9.

30. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;83:1091-6.

31. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of leptin receptor OB-R Cell. *Pensilvania.* 2005;83:1263.

32. Cusin Y, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin A relationship leading to clues to the understading of obesity. *N Engl J Med.* 2007;44(2):1467-70.

Recibido: 23 de septiembre de 2008.

Aprobado: 7 de octubre de 2008.

Alvin Mena Cantero. San José, No. 610, apto. 22, entre Gervasio y Escobar, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. E mail: alvinmc@infomed.sld.cu