

Papel de la leptina como señal aferente en la regulación de la homeostasis energética

Role of leptin as afferent signal of energy homeostasis regulation

Dr. José María Basain Valdés,^I Dra. María del Carmen Valdés Alonso,^{II}
Dra. Margarita Pérez Martínez,^I Dra. María de los Angeles Jorge Díaz,^I
Dra. Hortensia Linares Valdés^{III}

^IPoliclínico Universitario "Carlos Manuel Portuondo Lambert". La Habana, Cuba.

^{II}Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez". La Habana, Cuba.

^{III}Facultad de Ciencias Médicas "Finlay-Albarrán". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal generado por un desbalance entre los ingresos y los egresos energéticos; este exceso de energía se almacena en el tejido adiposo, el cual no solo almacena lípidos, sino que secreta numerosas hormonas, por lo que constituye el órgano endocrino de mayor tamaño del organismo. A diferencia de otras glándulas endocrinas, su masa es variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de la edad, la ingesta alimentaria, la actividad física, la programación perinatal y la predisposición genética; se destaca dentro de los factores secretados la leptina, la cual participa en la regulación del balance energético y la secreción de gonadotropinas. El objetivo de la presente revisión bibliográfica es describir el papel de la leptina como señal aferente en la regulación de la homeostasis energética, y se destaca su importancia como uno de los mecanismos implicados en la patogénesis de la obesidad.

Palabras clave: leptina, tejido adiposo, homeostasis energética.

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterized by a pathological rise of body fat generated by an imbalance between energy input and output. This energy excess is stored in the adipose tissue which not only stores lipids but also secretes numerous hormones and represents the biggest endocrine organ of the human body. Unlike other endocrine glands, it has a variable mass and may gradually increase or decrease its size depending on age, food intake, physical activity, perinatal scheduling and genetic predisposition. Among the secreted factors are leptin which participates in the regulation of energy balance and the gonadotropin secretions. The objective of this literature review was to describe the role of leptin as afferent signal in the regulation of energy homeostasis; its importance as one of the mechanisms involved in obesity pathogenesis was underlined.

Keywords: leptin, adipose tissue, energy homeostasis.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia a un mayor riesgo para la salud. Se produce por un balance calórico positivo, ya sea por elevado aporte calórico, reducción del gasto energético, o combinación de ambos.¹

Por definición, es un exceso de grasa corporal generado por un desbalance entre los ingresos y los egresos energéticos: la ganancia energética —el alimentario— es superior al gasto, determinado principalmente por la actividad física. Este desequilibrio puede estar influido por la compleja interacción de factores genéticos, conductuales y del ambiente físico y social. El exceso de energía se almacena en los adipocitos que aumentan en tamaño y/o en número.²

En las últimas décadas, la obesidad ha pasado de ser un problema estético a ser una verdadera epidemia que afecta a más de un tercio de la población occidental, y que comienza a afectar cada día más a las generaciones jóvenes.³

La obesidad es un problema de salud pública creciente en los ámbitos mundial y nacional. En México, la incidencia y la prevalencia han aumentado de manera alarmante en los últimos 20 años; en hombres adultos se incrementó de 60 a 70 % entre los años 2000 a 2006, tasa de incremento que fue ligeramente inferior en mujeres.⁴

Hasta hace poco, la investigación sobre el balance energético y la obesidad se enfocaba especialmente en las vías neuroendocrinas implicadas en el control hipotalámico de consumo de alimentos. Sin embargo, el tejido adiposo se ha convertido en el centro de atención de la investigación en la última década, debido a la mejor comprensión de su función como un órgano endocrino y de señalización.⁵

En los humanos hay dos tipos de tejidos adiposos: el tejido adiposo blanco (WAT) y el tejido adiposo marrón o pardo (BAT). Ambos tejidos adiposos presentan diferencias importantes con relación a su funcionalidad, su morfología y su distribución. El tejido adiposo blanco, además de ser el principal reservorio de energía, es un órgano secretor de un gran número de hormonas y citoquinas que modulan el metabolismo del organismo.^{3,6} Por otro lado, el tejido adiposo marrón o pardo está especializado en el gasto energético a través de la termogénesis. Por tanto, se ha señalado por algunos autores, que el desarrollo de la obesidad depende del balance entre el tejido adiposo blanco y el tejido adiposo pardo.³

La acción del tejido adiposo —en términos de sus capacidades metabólicas— es heterogénea; así, se ha visto que existen variaciones importantes en su actividad, dependientes del sitio de depósito, que puede ser: subcutáneo (80 %) o visceral (20 %). El depósito visceral tiene adipocitos de menor tamaño, está más vascularizado, con mayor inervación simpática y gran número de receptores β adrenérgicos, lo que le confiere mayor actividad y relación con la enfermedad asociada con la obesidad.⁷

El exceso de tejido adiposo blanco genera, en la obesidad, una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado, debido a que este tejido incrementa la secreción de moléculas inflamatorias, como la leptina, el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6 y la resistina, y se encuentra disminuida la secreción de la adiponectina, citocina con acción antiinflamatoria.^{4,8,9}

En la obesidad, la mayoría de los casos son de origen multifactorial, y se reconocen factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos y ambientales. Solo 2-3 % de los obesos tendría como causa alguna enfermedad endocrinológica, entre las que destacan el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing, el hipogonadismo y las lesiones hipotalámicas asociadas a la hiperfagia.¹

En contraste con la poca frecuencia de causas endocrinológicas causantes de obesidad, el exceso progresivo de tejido graso puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas.¹

En los últimos años se ha comprobado que el tejido adiposo no solo almacena lípidos, sino que secreta numerosas hormonas, y es el órgano endocrino de mayor tamaño del organismo, equivalente a 10 a 60 % del peso total de un individuo, según su composición corporal e índice de masa corporal. A diferencia de otras glándulas endocrinas, su masa es variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de la edad, la ingesta alimentaria, la actividad física, la programación perinatal y la predisposición genética. Se destaca dentro de los factores secretados la leptina, que participa en la regulación del balance energético y la secreción de gonadotropinas.¹

Considerando este último aspecto, y teniendo en cuenta que interviene como uno de los mecanismos en el desarrollo de la obesidad, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo describir el papel de la leptina como señal aferente en la regulación de la homeostasis energética.

DESARROLLO

La historia de la leptina se inició en 1950, en el laboratorio de *Jackson*, en Bar Harbor, Maine, al aparecer accidentalmente en roedores una cepa caracterizada por hiperfagia, obesidad, letargia e hiperglucemia moderada, por lo que se designó la

cepa como ob/ob. En 1965 apareció una nueva cepa con hiperfagia y obesidad, pero mostrando una diabetes más acentuada, asociada con hiperlipidemia, que recibió el nombre de db/db.¹⁰ En 1973, en el mismo laboratorio, *Douglas Coleman*¹¹ realizó varios experimentos con estas cepas utilizando parabiosis con ratones normales. En el ratón ob/ob desapareció la hiperfagia y la obesidad; sin embargo, en el ratón db/db no encontraron cambios, por lo que se propuso que en los ratones normales circulaba una molécula que regulaba el apetito, y en consecuencia, evitaba la obesidad; así, en la mutación ob/ob estaba ausente esa molécula, y en la mutación db/db no existía el receptor cerebral.^{10,11}

El desarrollo impresionante de las técnicas de ingeniería genética permitieron que *Jeffrey Friedman*,¹² quien había estudiado en el laboratorio de Coleman, pasara a la Universidad de Rockefeller en Nueva York en 1994, y localizara la mutación genética en el brazo largo del cromosoma 6; a continuación pudo clonar el gen denominado ob y, de esta manera, identificar la leptina (del griego *leptos* que significa delgado). Esta hormona es una proteína de 146 aminoácidos (16 kD), conformada por 4 hélices con una estructura parecida a las citocinas. La leptina se produce casi de manera exclusiva en el tejido adiposo, y circula acompañada de una proteína que es similar al receptor que se encuentra en el núcleo arcuato del hipotálamo, que es el sitio en donde suprime el apetito a través de inhibir al neuropéptido Y (NPY). Por otra parte, estimula la termogénesis periférica; por consiguiente, tanto la ausencia de síntesis de leptina como la de su receptor, producen el mismo efecto fenotípico y metabólico en animales y en el humano. Estudios posteriores han demostrado también su participación en los procesos inmunológicos, en la angiogénesis y en aspectos reproductivos, así como en un probable efecto sobre los osteoblastos.¹⁰

La leptina es una hormona secretada principalmente por los adipositos, que tiene un papel relevante en la regulación del peso corporal a través de sus efectos centrales sobre el apetito, y periféricos sobre el gasto energético. La concentración de leptina circulante disminuye en condiciones de ayuno o restricción calórica y aumenta en respuesta a la ingesta, principalmente en respuesta a la glucosa.³

El primer efecto descrito para la leptina fue en relación con la modulación del apetito y el gasto energético. A medida que disminuye la masa adiposa, también lo hacen los niveles circulantes de esta hormona. De esta manera, existen mecanismos para compensar el déficit nutricional, aumentando la ingesta y disminuyendo el gasto energético; sin embargo, los mecanismos no son tan eficientes en el caso del exceso. Del punto de vista evolutivo, los mecanismos para disminuir el apetito o aumentar el gasto no están bien regulados. El fenómeno es aún más grave debido a que los obesos desarrollan una resistencia a la leptina. Es por esto que la administración farmacológica de esta hormona ha mostrado un efecto benéfico solo en aquellos individuos que no la sintetizan por algún trastorno genético. Sin embargo, en los últimos años también se le han descrito otros efectos atribuibles a esta hormona, como la estimulación de la lipólisis en tejido adiposo, la inhibición de la secreción de insulina por la célula beta pancreática, la inhibición de la génesis de esteroides inducida por insulina en el ovario, entre otros. También se le ha identificado una acción inmunomoduladora, que explicaría, en parte, la respuesta inmunológica deficiente en sujetos desnutridos. Además de todos los efectos deletéreos señalados, esta hormona tendría un efecto nocivo directo para la salud cardiovascular, por su acción protrombótica y prooxidante. Por último, se ha sugerido que la leptina jugaría un papel importante en la asociación que existe entre la obesidad y algunas neoplasias.^{13,14}

La leptina pertenece a la familia de citocinas de larga cadena helicoidal, y es estructuralmente similar a interleucina 1. Se origina principalmente en el tejido adiposo perinodal o de nódulos linfáticos, sitio donde activa macrófagos, induce la secreción de proteínas de fase aguda y dirige la respuesta de T a TH1. Cuando es secretada por la mucosa gástrica no se degrada totalmente, por lo que llega al intestino, activa y ejerce en él una función dual: favorece la absorción de moléculas glicoproteicas y puede actuar como un mediador de la inflamación intestinal. También participan en su producción las neuronas, la placenta, los monocitos, los macrófagos y los linfocitos TH1. Los lipopolisacáridos bacterianos, las citocinas inflamatorias o el ingreso de alimento en el organismo que aumenta la glucosa circulante, inducen un aumento de insulina, la que, a su vez, estimula la producción de leptina. Como resultado, el aumento de leptina inhibe a la insulina y disminuye el apetito.⁷

Si hay privación de alimento, la leptina disminuye el gasto metabólico para conservar la energía necesaria para los órganos vitales, lo que permite al individuo sobrevivir en condiciones adversas. Participa además, en termogénesis, hematopoyesis, formación de hueso, angiogénesis y respuesta inmune.^{7,15}

La leptina disminuye con el ayuno, y bajan su expresión, la testosterona y las hormonas tiroideas. Puede haber deficiencia congénita por mutaciones del gen ObR, asociado a inmunodeficiencia celular y atrofia del timo. En esta entidad, el tratamiento con leptina recombinante es muy satisfactorio.⁷

La deficiencia de leptina se manifiesta por: obesidad, hiperfagia, hiperinsulinemia, hipogonadismo y disminución de la inmunidad celular. En la deficiencia de leptina, la disminución en la activación del receptor en el hipotálamo, aumenta la producción del neuropéptido Y, posible responsable de la hiperfagia, la obesidad y los cambios neuroendocrinos que se observan en la hipoleptinemia.^{7,16}

La leptina se encuentra en mayor concentración en la mujer que en el hombre, y aumenta en procesos asociados a inflamación como: infección, diabetes, asma, endometriosis, hepatitis no alcohólica, inflamación pulmonar crónica y enfermedad de Graves.⁷

En elevadas cantidades propicia enfermedades autoinmunes, lo que podría deberse a su capacidad para activar macrófagos, disminuir células T supresoras (CD4, CD25) e inducir respuesta de linfocitos TH1, así como a la inhibición de la apoptosis que ejerce sobre monocitos, eosinófilos y linfocitos T.^{7,14,16}

CONSIDERACIONES FINALES

Finalmente, se concluye que, la leptina, también conocida como proteína OB, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos, actuando como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se libera leptina en el flujo sanguíneo, lo que constituye una señal (retroalimentación negativa) que informa al hipotálamo que en el organismo existe glucosa y que debe inhibir el apetito; sin embargo, cuando aumenta la masa de tejido adiposo más allá del punto de equilibrio, puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas, entre las que se encuentra la leptina, la cual interviene en la modulación del apetito y el gasto energético; sin embargo, estos mecanismos no son tan eficientes en el caso del exceso de peso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baudrand BR, Arteaga UE, Moreno GM. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. *Rev Méd Chile*. 2010;138(10):1294-301.
2. Brito Portuondo CA, Hernández Perera JC, Sánchez López L. Efectos de la obesidad sobre la función cardiovascular, respiratoria e inflamatoria. *Invest Medicoquir*. 2012;4(2):227-33.
3. Gómez-Hernández A, Perdomo L, Escribano O, Benito M. Papel del tejido adiposo blanco en las complicaciones vasculares asociadas a la obesidad. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2013;25(01):27-35.
4. Fortis A, García-Macedo R, Maldonado-Bernal C, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. El papel de la inmunidad innata en la obesidad. *Salud Pública Méx*. 2012;54(2):171-7.
5. Nava Reyes HJ, Zamudio Cortés P, García Cruz A, Noyola Ugalde MC, Pizaña Venegas A, Hernández Jiménez C, et al. Papel del adipocito en la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF) asociado a la obesidad. *Neumol Cir Torax*. 2011;70(4):261-6.
6. Wronska A, Kmiec Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. *Acta Physiol (Oxf)*. 2012;205:194-208.
7. Vega Robledo GB. El adipocito y la respuesta inmune. *Rev Fac Med UNAM*. 2010;53(1):43-5.
8. Franchini M, Monnais E, Seboek D, Radimerski T, Zini E, Kaufmann K, et al. Insulin resistance and increased lipolysis in bone marrow derived adipocytes stimulated with agonists of Toll-like receptors. *Horm Metab Res*. 2010;42:703-9.
9. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Arch Physiol Biochem*. 2011;117:151-64.
10. Manuel L, Zárata A, Hernández-Valencia M. La leptina, hormona del adipocito, regula el apetito y el consumo de energía. Papel en la obesidad y dismetabolismo. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2012;10(3):154-7.
11. Coleman DL. A historical perspective on leptin. *Nature Medicine*. 2010;16:1097-9.
12. Friedman JM, Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-31.
13. Reyes JM. Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(2):136-44.
14. Galgani J, Ravussin E. Principles of human energy metabolism. En: Ahima R. *Metabolic basis of obesity*. Philadelphia: Editorial Springer; 2011. p. 1-24.

15. Kopp A, Buechler C, Bala M, Neumeier M, Schölmerich J, Schäffler A. Toll-like receptor ligands cause proinflammatory and prodiabetic activation of adipocytes via phosphorylation of extracellular signal regulated kinase and c-Jun N-terminal kinase but not interferon regulatory factor-3. *Endocrinology*. 2010;151:1097-108.
16. Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, Bokarewa MI. Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4. *J Cell Mol Med*. 2010;14:1419-31.

Recibido: 1º de julio de 2015.

Aprobado: 3 de septiembre de 2015.

José María Basain Valdés. Policlínico Universitario "Carlos Manuel Portuondo Lambert".
Calle 49, entre 82 y 84, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico:
josemb@infomed.sld.cu