

La leptina y la regulación del peso corporal

Leptin and body weight regulation

A. Marti, J.A. Martínez

RESUMEN

El descubrimiento de la leptina, además de revolucionar los conocimientos fisiológicos sobre la regulación del peso corporal, ha despertado el interés por el tejido graso como órgano endocrino y por su activa contribución al establecimiento de los depósitos energéticos. La leptina, secretada principalmente por los adipocitos, interacciona con receptores hipotalámicos, siendo capaz de activar diversas rutas neuroendocrinas encargadas de controlar el balance entre la ingesta y el gasto energético. Como otras citoquinas, la leptina es también capaz de intervenir en la compleja regulación de diversos aspectos metabólicos.

Desde el hallazgo de que la placenta, la mucosa gástrica o las células estelares del hígado son lugares de producción de leptina, un gran abanico de funciones se atribuyen a esta hormona; ya que parece favorecer el desarrollo fetal y en el estómago podría actuar como factor de saciedad o participar en las señales aferentes mediadas por el vago. La leptina interviene además en las respuestas inmune e inflamatoria, en la reproducción, en procesos relacionados con la angiogénesis, control de la presión arterial, lipólisis, etc.

El presente artículo revisa el papel de la leptina en la regulación del peso corporal, así como diversos aspectos relacionados con la obesidad.

Palabras clave: Hipotálamo. Leptina. Ingesta. Gasto energético. Adipocito blanco.

ABSTRACT

The discovery of leptin, besides causing a revolution in physiological knowledge about the regulation of body weight, awakes an interest in fat tissue as an endocrine organ and its active contribution to the establishment of energy deposits. Leptin, principally secreted by the adipocytes, interacts with hypothalamic receptors, and is capable of activating diverse neuroendocrinal routes responsible for controlling the balance between energy intake and expenditure. Like other cytokines, leptin is also able to play a role in the complex regulation of diverse metabolic aspects.

Since the discovery that the placenta, gastric mucous or the star-shaped cells of the liver (Kupffer cells), are places that produce leptin, a great range of functions have been attributed to this hormone; since it appears to favour foetal development and can act as a factor of satiety in the stomach or participate in the afferent signals mediated by the vagus. Besides, leptin participates in the immune and inflammatory responses, in reproduction, in processes related to angiogenesis, control of arterial pressure, lipolysis, etc.

This paper reviews the role of leptin in the regulation of body weight, as well as different aspects related to obesity.

Key words: Hypothalamus. Leptin. Intake. Energetic expenditure. White adipocyte.

ANALES Sis San Navarra 1999; 22 (3): 353-363.

Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra.

Aceptado para su publicación el 24 de mayo de 1999.

Este trabajo se realiza como proyecto subvencionado por el Dpto. de Salud del Gobierno de Navarra (1/98 de O.F. 32/98).

Correspondencia

J. Alfredo Martínez
Departamento de Fisiología y Nutrición
Universidad de Navarra
31080 Pamplona
Tfno. 948 425600. Ext. 6244
Fax: 948 425649

INTRODUCCIÓN

El control del peso y de la composición corporal dependen del balance entre la energía ingerida –alimentos– y la energía gastada por el organismo –metabolismo basal, actividad física y efecto termogénico de los alimentos. Así, el desarrollo de la obesidad –excesiva acumulación de grasa corporal– suele ser el resultado de un desequilibrio crónico entre la ingesta y el gasto energético^{1,2}. Sin embargo, se ha comprobado que la ganancia de peso puede ser de una magnitud diferente a la esperada en función del desequilibrio calórico, ya que algunos factores metabólicos intervienen en la regulación del balance energético. Por otro lado, el mantenimiento del peso corporal a lo largo de la vida parece requerir que el balance energético esté controlado por mecanismos de retroalimentación –a través de señales aferentes o eferentes–, que mantengan relativamente constante la reserva energética total del organismo.

Estudios realizados en gemelos homocigóticos revelan que hasta el 75% de la variabilidad del índice de masa corporal (IMC, Kg/m²) se puede atribuir a factores genéticos^{3,5}; es decir, el genotipo es un factor crucial en relación con la magnitud de la reserva de grasa corporal y/o el desarrollo de la obesidad.

La regulación del depósito de grasa depende de la ingesta y del gasto energético, estando sujeto a influencias ambientales, conductuales, metabólicas, nerviosas, endocrinas, genéticas, etc. Incluso se ha postulado la presencia de ciertas señales que reflejen el estado nutricional y puedan ser percibidas por el hipotálamo, centro nervioso regulador de la ingesta y del gasto energético. La existencia de moléculas señaladoras y su identificación ha sido objeto de constante debate e investigación en relación con el control del metabolismo energético.

MODELOS ANIMALES CON OBESIDAD GENÉTICA

Desde los años 50 se han descubierto y descrito en roedores, una serie de mutaciones en genes relacionados con la obesidad⁶. Los fenotipos de los ratones obesos *ob/ob* y *db/db*, que desarrollan la obesi-

dad en estadios tempranos presentando hiperfagia, una reducción en el gasto energético y resistencia a la insulina con alta susceptibilidad para la diabetes están bien caracterizados. En experimentos de parabiosis (circulación cruzada) entre ratones obesos *ob/ob* y normales, se observó una pérdida significativa de peso en los ratones *ob/ob* y se concluyó que debía existir un factor circulante en el animal sano capaz de controlar el balance energético. La clonación del factor mutado (inexistente o no funcional) en los ratones *ob/ob* y en los *db/db*, condujo al descubrimiento de los genes de la leptina (*ob*) y de su receptor (Ob-R), respectivamente⁷⁻⁸.

Otras tres mutaciones implicadas en la obesidad de los ratones *tubby*, *fat* y *yellow* han sido estudiadas^{9,10}. Estos animales presentan exceso de peso, aumento del apetito y una reducción del tono simpático. El ratón amarillo (*yellow*) posee una mutación dominante en el gen *agouti* de la piel, proteína que se encarga de bloquear la unión de la hormona estimulante de melanocitos (MSH) a su receptor, antagonizando el efecto anorexígeno de la MSH. De otra parte, el gen *Tub* codifica una proteína implicada en el control de los circuitos neuronales del hipotálamo, mientras que la proteína codificada por el gen mutado en el ratón *fat* corresponde a la actividad enzimática de la carboxipeptidasa E, que participa en la síntesis de biomoléculas como la insulina, la melanocortina, el neuropéptido Y, etc.

Los estudios con modelos animales de obesidad genética han permitido mejorar el conocimiento de la compleja regulación –homeostasis– del peso corporal. Sin embargo, apenas se han encontrado pacientes obesos con disfunción total de alguno de estos genes, por lo que las alteraciones monogénicas no parecen ser los agentes etiológicos más importantes en la obesidad humana. Sin embargo, el componente genético podría estar representado, por la interacción de varios genes, cada uno con una contribución parcial, al desarrollo de la obesidad¹¹.

EL GEN *ob* Y LA REGULACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LEPTINA

El homólogo del gen *ob* en el hombre se encuentra en el brazo largo del cromosoma

soma 7 y codifica una proteína de 167 aminoácidos denominada leptina, de peso molecular 16 kD. 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 hígado⁷. Diversas localizaciones del tejido adiposo: subcutánea, omental, retroperitoneal, perilinfática contribuyen a los niveles de leptina circulantes, aunque en diferente cuantía dependiendo del tamaño del depósito y de sus características metabólicas. Así, se ha comprobado que la expresión de leptina es mayor en la grasa subcutánea que en la visceral.

La expresión de la leptina y los niveles circulantes se incrementan concomitantemente con los depósitos grasos tras la alimentación. De tal manera que, al representar gráficamente los niveles de leptina y la masa grasa total, se obtiene una curva y no una recta, debido a que la secreción de leptina aumenta de forma exponencial con el incremento de los depósitos grasos en sujetos normales.

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 índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de grasa corporal, el grosor de los pliegues de la piel o la edad. 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, 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, 3) por último, 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 periodos de restricción calórica.

Por otro lado, en ayunas o tras una restricción calórica, los niveles de leptina

caen en mayor proporción de lo esperable en función de la disminución de los depósitos grasos. Dicha reducción de los niveles de leptina causa un aumento del apetito y una disminución del gasto energético. Además, se ha observado que la caída de la leptinemia es mayor en mujeres que en hombres de la misma edad, lo que podría explicar la mayor facilidad de las mujeres para la recuperación ponderal después de periodos de restricción calórica con pérdida de peso. Esto parece indicar que la leptina, secretada por los adipocitos, sea una señal aferente hacia el SNC (hipotálamo), que atraviesa la barrera hematoencefálica y es capaz de modular mediante mecanismos de retroalimentación negativa el tamaño de los depósitos grasos, es decir de regular el balance energético a corto y a largo plazo^{1,12}.

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 horas 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 índice de masa corporal o el porcentaje de grasa¹³.

Por otra parte, en adipocitos humanos, la insulina aumenta *in vitro* la secreción de leptina, mientras que *in vivo* sólo 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 basales en individuos normales, aunque las interacciones entre estas dos hormonas son complejas quedando numerosos aspectos por dilucidar.

La presencia de elementos de respuesta al cAMP y a los glucocorticoides en el gen de la leptina sugiere que su expresión puede estar modulada por estos agentes

(Fig. 1). En efecto, los agonistas β_3 adrenérgicos que actúan aumentando la concentración de cAMP, reducen la expresión del mRNA, 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. Por otro lado, datos recientes sugieren que la leptina puede controlar los niveles de glucocorticoides mediante una inhibición de la producción hipotalámica

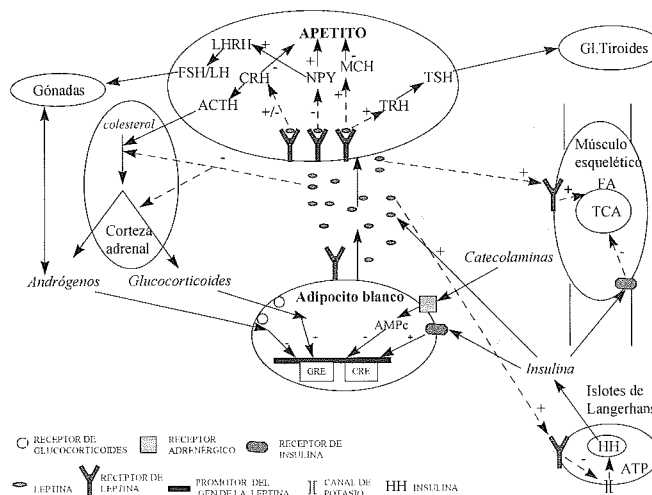


Figura 1. Señalización por leptina desde el adipocito blanco hasta el cerebro para el control del apetito. Interacciones con el sistema endocrino. (Modificado de Mantzoros y Moschos¹³, 1998).

de neuropéptido Y (NPY) 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 adrenal¹⁴.

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 leptina y sus niveles circulantes. Así, se ha investigado el papel del factor de necrosis tumoral (TNF α) sobre los niveles de leptina, comprobándose que el TNF α 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.

Estudios a nivel del promotor del gen de la leptina ponen de manifiesto que está regulado positivamente por el C/EBP α (CCAAT/Enhancer-Binding Protein), un factor de transcripción implicado en la diferenciación de los adipocitos. De forma contraria, el factor de transcripción PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ), que también participa en la diferenciación de los adipocitos, parece suprimir la expresión de la leptina en adipocitos humanos *in vitro*, aunque no parece afectar a los niveles de leptina *in vivo*.

Ritmo pulsátil en la secreción de leptina

La leptina presenta un patrón de secreción pulsátil con variaciones diurnas. La

secreción es máxima por la mañana temprano y decae hacia el mediodía¹⁵, habiéndose verificado que el ritmo de secreción circadiano es similar en sujetos delgados u obesos y en individuos sanos o diabéticos no insulino-dependientes (NIDDM). Además, el patrón de secreción de la leptina es muy similar al de otras hormonas o mediadores como la prolactina (PRL), la tirotrópina (TSH), la melatonina o los ácidos grasos libres, mientras que es opuesto al del cortisol o de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Además, en mujeres los pulsos de la secreción de leptina se asemejan a los de la hormona luteinizante (LH) y del estradiol. Las observaciones anteriores conducen a pensar que la secreción de leptina como la de PRL, TSH, LH, etc. está controlada directa o indirectamente por factores neuroendocrinos.

Significado fisiológico de la leptina

La leptina, secretada por los adipocitos, 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 diversas respuestas adaptativas y de comportamiento. La leptina viaja por la sangre y su niveles plasmáticos se correlacionan en la mayor parte de los casos con la masa grasa total. En ratones *ob/ob* -carentes de leptina funcional- la administración sistémica o intracerebro-ventricular de leptina disminuye el apetito y las reservas grasas corporales. La situación es, sin embargo, bastante compleja cuando se pretende analizar el efecto bloqueante del ayuno sobre la producción de leptina. Curiosamente, los ratones *ob/ob* muestran rasgos característicos de la hambruna como la inactividad, una disminución de la temperatura corporal, del gasto energético, y de la función inmune, además de hiperfagia e infertilidad, habiéndose comprobado que la administración de leptina corrige estas anomalías. Al mismo tiempo, parece que el tratamiento con leptina suprime los cambios en los niveles de corticosterona y hormonas tiroideas, que se inician por la restricción calórica. Estas observaciones conducen a especular que la función fisiológica de la leptina es informar sobre el estado

nutricional durante periodos de falta de alimento. Secundariamente, la leptina podría participar en la prevención del exceso de peso, de forma que cambios dinámicos en su concentración plasmática se dirijan a evitar posibles fluctuaciones en el peso corporal.

Los niveles plasmáticos de leptina en humanos muestran una alta correlación con la masa grasa total, incluso después de pérdida ponderal. Los sujetos obesos presentan elevados los niveles de leptina, siendo la producción de leptina por unidad de masa grasa, similar en individuos obesos y normoponderales. Tras la pérdida ponderal, los niveles de leptina, que disminuyen por debajo del valor estimado en función de la masa grasa, pueden indicar al cerebro la suficiencia o no de los depósitos grasos para la reproducción, el crecimiento, etc. Por debajo del umbral, una disminución subsiguiente de la leptina podría conllevar una cierta hiperfagia asociada a una reducción del gasto energético y de la fertilidad.

EL GEN DEL RECEPTOR DE LA LEPTINA (Ob-R) Y LA SEÑALIZACIÓN

El gen mutado de los ratones *db/db* del cromosoma 4, tiene su homólogo en el brazo corto del cromosoma 1 humano. Los receptores de la leptina, además de encontrarse en el cerebro, se distribuyen por los órganos periféricos, lo que amplía el radio de acción de la leptina más allá de ser un factor circulante de saciedad. Incluso dentro del cerebro, los receptores de la leptina se expresan, además del hipotálamo, en el hipocampo, cerebelo, tálamo, corteza cerebral, plexos coroideos y endotelio capilar (Tabla 1). En cuanto a los tejidos periféricos se encuentran en pulmón, riñón, hígado, páncreas, corteza adrenal, ovarios, músculo esquelético, células madre hematopoyéticas, adipocitos y tracto gastrointestinal¹⁶. El receptor de la leptina es una proteína de membrana de unos 1200 aminoácidos con distintas isoformas (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re y Ob-Rf). La estructura de estos receptores es parecida a la de los receptores de citoquinas (ej. receptor de la hormona de crecimiento). El lado extracelular del Ob-R

Tabla 1. Cuadro-resumen de los lugares de expresión de la leptina y de sus receptores.

Leptina (ob)	Receptores de leptina (Ob-R)		
	Forma larga (Ob-Rb)	Formas cortas (Ob-Ra, Rc, Rd, Re)	Formas corta y larga
	Hipotálamo (lateral, ventro y dorso medial, Núcleos arcuado y paraventricular) Cerebelo, Hipocampo Corteza cerebral	Plexos coroideos, Tálamo Endotelio de capilares cerebrales	
Adipocitos	Adipocitos	Hígado, Tracto gastrointestinal	
Mucosa gástrica	Yeyuno		
Cél. estelares hepáticas			
Placenta			
	Islotes pancreáticos Nódulos linfáticos, Cél. hematopoyéticas Riñón, Pulmón	Ovarios Cápsulas adrenales	Músculo esquelético

(exones 1-15) contiene una región a la que pueden unirse dos moléculas de leptina, aunque no se conoce la estequiometría de unión de la leptina al receptor. El exón 16 codifica el dominio transmembrana del receptor presente en todas las isoformas excepto en Ob-Re (forma soluble). La región implicada en la señalización intracelular presenta diferente tamaño según las isoformas. La isoforma Ob-Rb / Ob-RL, de mayor tamaño (forma larga) posee todos los dominios implicados en la señalización intracelular y es capaz de activar factores de transcripción tipo STATs (*Signal Transducer Activator Transcription*) a través de la proteína quinasa JAK (*Janus Activated Kinase*). En efecto en el exón 17 se localiza un motivo de unión a JAK capaz de activar a STAT5B. El sitio de interacción con STAT viene codificado por el exón 18b y puede unir a STAT1 y 3.

Las funciones de los receptores Ob-Rb (forma larga) consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del SNC, mientras que los isoformas cortas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Rf) se han relacionado con el transporte y aclaramiento de la leptina con la regulación del sistema inmune, etc. La isoforma Ob-Re podría estar implica-

da en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica, al ser una forma soluble¹⁷. Las restantes isoformas expresan el dominio transmembrana además del dominio de unión a JAK. La forma larga del receptor (Ob-RL) se expresa principalmente en los núcleos arcuado y paraventricular del hipotálamo, donde la leptina parece ejercer sus acciones más rápidas y potentes. La transmisión de la señal presenta algunas peculiaridades. Así, la unión de la leptina a su receptor *in vitro* conduce a la activación de STAT1, 3 y 5 mientras que la leptina *in vivo* sólo parece activar a STAT3 en el hipotálamo. En cualquier caso, la activación del receptor (Ob-RL) requiere la fosforilación de JAK2 una vez asociada al homodímero Ob-Rb. Las formas cortas y largas también son capaces de activar las vías de señalización mediadas por las MAP (Mitogen activated protein kinase) quinasa.

LA LEPTINA Y LOS CIRCUITOS NEURONALES QUE REGULAN EL PESO CORPORAL

Los receptores de leptina están presentes en los núcleos arcuado y paraventricular (PVN) y en las áreas hipotalámicas ventromedial (VMH), lateral (LH) y dorsomedial

(DMH). Las áreas LH y VMH tienen proyecciones dentro y fuera del hipotálamo modulando la actividad de los sistemas nervioso parasimpático y simpático, respectivamente. El PVN controla la secreción de neuropéptidos desde la hipófisis anterior y posterior y está conectado también a fibras eferentes simpáticas o parasimpáticas.

Estas regiones hipotalámicas expresan neuropéptidos y neurotransmisores implicados en la regulación de la ingesta y/o del peso corporal^{18,20}. Algunos datos indican que el neuropéptido Y (NPY) y alguno de sus receptores actúan en respuesta a la ausencia de leptina (o niveles bajos), mientras que la hormona estimulante de melanocitos (MSH), y su receptor, receptor de melanocortina 4 y posiblemente el transcrito relacionado con la proteína agouti (ART, otro receptor de melanocortina 4) son necesarios para responder a altas concentraciones de leptina plasmática. El NPY es un agente orexígeno muy potente, cuyos niveles están aumentados en los ratones *ob/ob* y disminuyen por el tratamiento con leptina (Fig. 1). Alteraciones en el proceso de señalización a través de MSH como en el ratón amarillo (yellow agouti) o en el "knockout" de melanocortina 4 conducen a la obesidad y a la resistencia a la leptina. La administración de agonistas de MSH tiene un efecto anorexígeno y el pretratamiento con antagonistas de MSH bloquea el efecto anorético de la leptina. Por su parte, los animales transgénicos que sobreexpresan ART también son obesos y los niveles de mRNA de ART están aumentados hasta 8 veces en los ratones *ob/ob*.

En este sistema homeostático regulador del apetito también participan otros neuropéptidos. Así, la leptina puede estimular la acción de diversos agentes anorexígenos a la vez que antagoniza el efecto orexígeno de otros. En este sentido, la colecistoquinina potencia el efecto anorético de la leptina. Del mismo modo, la bombesina, insulina y el CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina) disminuyen el apetito. Por el contrario, la administración de hormona concentradora de melanocitos (MCH) contribuye a aumentar la ingesta en ratones. Esta hormona del LH presenta niveles altos en ratones *ob/ob*.

Las orexinas a y b se expresan también en el LH, aumentan el apetito y quizás puedan interactuar con la leptina.

La leptina aumenta los niveles de mRNA de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y su actuación a nivel del PVN resulta en una disminución de la ingesta y en el aumento del gasto energético en ratas obesas y normales. En animales genéticamente obesos se observan altos niveles de corticosteroides y, en muchos casos, la adrenalectomía supone la remisión de la obesidad. No obstante, el tratamiento con glucocorticoides, incluso a dosis bajas restaura la obesidad, indicando el papel permisivo de estas hormonas en la acumulación de grasa corporal.

En síntesis, los niveles de leptina pueden ser detectados por grupos específicos de neuronas en el hipotálamo. Durante la hambruna, la leptina disminuye y se ponen en marcha diversos mecanismos moduladores de la respuesta adaptativa, que conlleva diversos aspectos metabólicos, hormonales y de comportamiento, en espera de que exista alimento disponible. La ganancia de peso consiguiente a la alimentación, producirá un aumento en los niveles de leptina y pondrá en marcha un patrón de respuestas diferentes que establezcan un estado de balance energético negativo²¹.

RUTAS EFERENTES QUE CONTROLAN EL METABOLISMO ENERGÉTICO

El déficit de leptina, como ocurre en los ratones *ob/ob* conlleva el aumento de los depósitos grasos, mientras que la administración de leptina a estos animales conduce a la reducción de la masa grasa corporal junto con la oxidación de los ácidos grasos. El hecho de que la leptina, por un mecanismo eferente, sea capaz de disminuir el peso corporal en animales obesos sugiere que el SNC regula el metabolismo periférico en respuesta a las concentraciones cambiantes de leptina.

La leptina también modifica el metabolismo de glucídico^{22,23}. En ratones *ob/ob* el tratamiento con leptina disminuye los niveles de glucosa sin modificar los de insulina y mejora la sensibilidad a la

misma, es decir, aumenta la captación de glucosa por los tejidos. Esta acción podrá ser beneficiosa en pacientes diabéticos no insulino-dependientes (NIDDM).

Aunque se desconoce el mecanismo por el que el SNC regula el metabolismo de la glucosa y las grasas en respuesta a la leptina, se ha comprobado que la infusión de leptina aumenta la activación simpática en tejido adiposo marrón, riñón y glándula adrenal²⁴.

Finalmente, en ratones *ob/ob* tratados con leptina se observa un incremento de la activación simpática manifestado en el aumento de la expresión del mRNA de la termogenina (*Uncoupling protein 1, UCP1*) en el tejido adiposo marrón²⁵. Esta proteína desacopla el gradiente de protones de la síntesis de ATP, de forma que se genere calor. De forma similar, en ratones normales el tratamiento con leptina incrementa los niveles de expresión de la UCP²⁶.

OTRAS ACCIONES DE LA LEPTINA

La leptina participa en la respuesta inflamatoria a la vez que modifica la fun-

ción inmune^{27,28}. En concreto, estimula la proliferación de las células T CD4+ (hematopoyesis y linfopoyesis) y la producción de citoquinas. Esta hormona interviene también en la regulación del inicio de la pubertad²⁹. Así, las adolescentes extremadamente delgadas comienzan la pubertad de forma tardía por lo que se piensa que el tejido adiposo pueda enviar una señal que posibilita la reproducción (Fig. 2). 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 arterial³⁰.

Estudios realizados por nuestro grupo revelan que la leptina ejerce una acción lipolítica –autocrina o paracrina– en adipocitos aislados de rata e incluso en grasa humana³¹. También se ha comprobado la presencia de receptores de leptina en el yeyuno de ratas y en enterocitos humanos³². Además, trabajos de nuestro grupo en vesículas de intestino delgado de rata parecen sugerir que la leptina pueda modificar la absorción de azúcares³³.

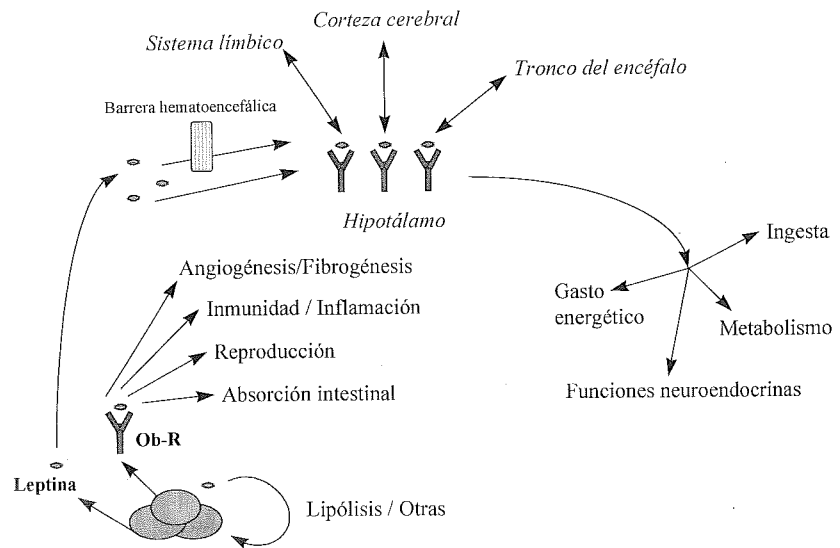


Figura 2. Esquema de las principales acciones centrales y periféricas de la leptina. (Modificado de Friedman y Halaas⁷, 1998).

MUTACIONES EN EL GEN DE LA LEPTINA EN HUMANOS

La mayoría de los sujetos obesos expresan leptina, por lo que las mutaciones en el gen *OB* son poco frecuentes^{34,35}. A pesar de todo, se han descrito algunas alteraciones genéticas en dos primos con obesidad mórbida de aparición temprana, por delección del nucleótido guanina 133 y un codon stop prematuro en el gen de la leptina³⁶. El producto génico es inactivo porque carece de un residuo cisteína en el extremo C-terminal, que es esencial para la actividad biológica de la leptina³⁷. Por otra parte, tres individuos turcos que poseen una delección en el gen de la leptina, presentan amenorrea y obesidad extrema³⁸; mientras que en miembros de otra familia con mutaciones en el gen del receptor de la leptina, los síntomas que aparecen son alteraciones en la capacidad reproductora además de obesidad mórbida³⁹.

Estos hallazgos representan, sin duda, las primeras descripciones de mutaciones en los genes de la leptina o del receptor en sujetos obesos, aunque el verdadero significado y alcance de estas mutaciones está por determinar^{40,41}. En este sentido, resulta interesante llevar a cabo la evaluación de la incidencia de mutaciones en genes diana relacionados con la obesidad en diferentes poblaciones.

PERSPECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO CON LEPTINA DE LA OBESIDAD

Los estudios en animales muestran que la inyección subcutánea de leptina es más eficaz que la intraperitoneal y que la administración intracerebro-ventricular es muy efectiva, aunque comporta mayor riesgo. 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 corporal⁴². Después de seis 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. Es probable que el tratamiento con leptina sea eficaz en obesos con niveles bajos de leptina (muy sensibles a la leptina), mientras que aquellos con niveles altos de leptina (poco sensibles a la leptina) necesiten dosis mayores de leptina. La cantidad de leptina que puede ser administrada está limitada por sus características de solubilidad y por las reacciones locales (enrojecimientos), que se producen en la piel en respuesta a altas dosis de leptina. La mejora en las preparaciones farmacéuticas de leptina podrá soslayar alguno de estos problemas.

En este contexto, la terapia génica representa una alternativa adecuada para la incorporación de leptina a la circulación. Así, estudios de nuestro grupo muestran que la inyección intramuscular del gen de la leptina a animales *ob/ob* causa una disminución de la ingesta y del peso corporal⁴³. También se ha comprobado la eficacia de adenovirus o virus adeno-asociados que permiten expresar el gen de la leptina en el tratamiento de la obesidad⁴⁴.

Las últimas revisiones encontradas en la literatura científica siguen prestando un gran énfasis al papel de la leptina en la regulación del peso corporal⁴⁵ y el control de los recursos energéticos⁴⁶ en el que parecen intervenir mecanismos centrales^{47,48} y periféricos a través de cambios en la absorción intestinal³³ y la lipólisis³¹, aunque esta visión ha encontrado algunos detractores⁴⁹. En cualquier caso, es evidente que la leptina participa en la regulación de funciones diversas como la reproducción y fertilidad^{21,50}, la respuesta inmune y la hepatopoyesis^{27,28} así como el control de la presión arterial⁵¹, entre otras. Finalmente, nuevas evidencias revelan el papel de la leptina en distintas situaciones fisiopatológicas, además de la obesidad⁵², como la anorexia, la diabetes, el cáncer, el SIDA y distintos trastornos neuroendocrinos^{52,53} (Cushing, hipotiroidismo, enanismo...). Las posibilidades de tratamiento de la obesidad con leptina están abiertas pero todavía son necesarios nuevos estudios^{53,54}.

BIBLIOGRAFÍA

1. MARTINEZ JA, FRÜHBECK G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 1996; 52: 255-258.
2. FRÜHBECK G, SOPENA M, MARTINEZ JA, SALVADOR J. Nutrición, balance energético y obesidad. *Rev Med Navarra* 1997; 41: 47-54.
3. MARTINEZ MURADO P, DE PABLOS VELASCO PL. Nuevas perspectivas de la obesidad. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 303-305.
4. ORERA M. Aspectos genéticos de la obesidad. En: Moreno B, Monereo S, Alvarez J, editores. *Obesidad: presente y futuro*. Madrid: Grupo Aula Médica, 1997; 51-68.
5. PALOU A. Los genes de la obesidad. *Nutrición y Obesidad* 1998; 1: 280-298.
6. HIRSH J, LEIBEL R. The genetics of obesity. *Hosp Pract* 1998; 55-77.
7. FRIEDMAN JM, HALAAS JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
8. TRAYHURN P. New insights into the development of obesity: obese genes and leptin system. *Proc Nutr Soc* 1996; 55: 783-791.
9. LEIBEL RL, CHUNG WK, CHUA SC. The molecular genetics of single gene obesities. *J Biol Chem* 1997; 272: 31397-31940.
10. YORK DA, HANSEN B. Animal models of obesity. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editores. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998: 191-221.
11. WARDEN CH, FISLER JS. Molecular genetics of obesity. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editores. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998: 223-242.
12. MOHAMED-ALI V, COPPACK SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity* 1998; 22: 1145-1158.
13. MANTZOROS CS, MOSCHOS SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 551-567.
14. HEIMAN ML, CHEN Y, CARO JF. Leptin participates in the regulation of glucocorticoid and growth hormone axes. *J Nutr Biochem* 1998; 9: 553-559.
15. FLIER JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-1413.
16. KAPLAN LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 997-1001.
17. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096
18. FLIER JS, MARATOS-FLIER E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998; 92: 437-440.
19. TANTARANNI PA. From physiology to neuroendocrinology: a reappraisal of risk factors of body weight gain in humans. *Diabetes&Metabolism* 1998; 23: 108-115.
20. ARCH JRS, STOCK MJ, TRAYHURN P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean? *Int J Obesity* 1998; 22: 1159-1163
21. AUWERX J, STAELS B. Leptin. *Lancet* 1998; 351: 737-741.
22. SIVITZ WI, WALSH SA, MORGAN DA, THOMAS MJ, HAYNES WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinol* 1997; 138: 3395-3401.
23. WANG M-Y, KOYAMA K, SHIMABUKURO, NEWGARD CB, UNGER RH. Ob-Rb gene transfer to leptin-resistant islets reverses diabetogenic phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 714-718.
24. HAYNES WG, MORGAN DA, WALSH SA, MARK AL, SIVITZ WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270-278.
25. COLLINS S, KUHN CM, PETRO AE, SWICK AG, CHRUNYK BA, SURWIT RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996; 380: 677.
26. ZHOU YT, SHIMABUKURO M, KOYAMA K, LEE Y, WANG MY, DETRIEU F et al. Induction by leptin of uncoupling protein 2 and enzymes fatty oxidation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6386-6390.
27. MIKHAIL AA, DECK EX, SHAFER A, BARUT B, GBUR JS, ZUPANCIC TJ et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood* 1997; 89: 1507-1512.
28. LOFFREDA S, YANG SQ, LIN HZ, KARP CL, BREGMAN ML, WANG DJ et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12: 57-65.
29. MANTZOROS CS, FLIER JS, ROGOL AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997; 82: 1066-1070.
30. SIERRA-HONIGMANN MS, NATH AK, MURAKA-MI C, GARCIA-CARDEÑA, PAPAPETROPOULOS A, SESSA WC et al. Biological action of leptin. *Science* 1998; 281: 1683-1685.
31. FRÜHBECK G, AGUADO M, MARTINEZ JA. In vitro lipolytic effect of leptin on mouse adipocytes: evidence for a possible

- autocrine/paracrine role of leptin. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240: 590-594.
32. MORTON NM, EMILSSON V, LIU Y-L, CAWTHORNE MA. Leptin action in intestinal cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 26194-26201.
 33. LOSTAO MP, MARTINEZ-ANSO E, URDANETA E, BARBER A, MARTINEZ JA. Presence of leptin receptors in rat small intestine and leptin effect on sugar absorption. *FEBS Lett* 1998; 423: 302-306.
 34. FAROOQUI S, RAU H, WHITEHEAD J, O'RAHILLY S. *ob* gene mutations and human obesity. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 471-475.
 35. MAFFEI M, STOFFEL M, BARONE M, MOON B, DAMMERMAN M, RAVUSSIN et al. Absence of mutations in the human *ob* gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 1996; 45: 679-682.
 36. MONTAGUE CT, FAROOQUI S, WHITEHEAD JP, SOOS MA, RAU H, WAREHAM NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
 37. ZHANG F, BASINSKI MB, BEALS JM, BRIGGS SL, CHURGAY LM, CLAWSON DK et al. Crystal structure of the obese protein leptin E-100. *Nature* 1997; 387: 206-209.
 38. STROBEL A, CAMOIN TIL, OZATA M, STROSBERG AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature* 1998; 18: 213-215.
 39. CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOS N, CABROL S, PELLOUX V, CASSUTO D et al. A mutation in the human leptin receptor causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
 40. REED DR, DING Y, XU W, CATHER C, GREEN ED, PRICE A. Extreme obesity may be linked to markers flanking the human *ob* gene. *Diabetes* 1996; 45: 691-694.
 41. CLEMENT K, GARNER C, HAGER J, PHILIPPI A, LEDUC C, CAREY A et al. Indication for linkage of the human *OB* gene region with extreme obesity. *Diabetes* 1996; 45: 687-690.
 42. HEYMSFIELD SB, GREENBERG AS, FUJIOKA K, DIXON RM, HUNT T, LUBINA J et al. Weight and body composition changes in lean and obese subjects treated with recombinant methionyl human leptin. Communication to the 8th International Congress on Obesity, Paris 1998.
 43. MARTI A, NOVO FJ, MARTINEZ-ANSO E, ZARATIEQUI M, AGUADO M, MARTINEZ JA. Leptin gene transfer into muscle increases lipolysis and oxygen consumption in white fat tissue in *ob/ob* mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 859-862.
 44. MORSY MA, GU M, MOTZEL S, ZHAO J, LIN J, SU Q, et al. An adenoviral vector deleted for all viral coding sequences results in enhanced safety and extended expression of a leptin transgene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7866-7871.
 45. MALDONADO GF. Leptina: dos caras de la misma moneda. *Nutrición Clínica* 1999; 19/27: 37-49.
 46. FERNANDEZ LOPEZ JA, RAFECAS I, REMESAR X, ALEMANY M. La leptina y el control de los recursos energéticos. *Nutricion y Obesidad* 1999; 2: 32-42.
 47. BUCHANAN C, MAHESH V, ZAMORANO P, BRANN D. Central nervous system effects of leptin. *TEM* 1998; 9: 146-154.
 48. TRAYHURN P, HOGGARD N, MERCER JG, RAYNER DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obesity* 1999; 23(suppl1): 22-28.
 49. MATSON CA, WIATER MF, WEIGLE DS. Leptin and the regulation of body adiposity. *Diabetes Reviews* 1996; 4: 488-499.
 50. ROSENBAUM M, LEIBEL RL. Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *TEM* 1998; 9: 117-124.
 51. FRÜHBECK G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 1999; 48: 903-908.
 52. FRÜHBECK G, JEBB SA, PRENTICE AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clinical Physiology* 1998; 18: 399-419.
 53. VAN GAAL LF, WAUTERS MA, MERTENS IL, CONSIDINE RV, DE LEEUX III. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obesity* 1999; 23: 29-36.
 54. MCCAMISH M, VAN ETEN A. Leptin: a vital hormone and a potential therapy for obesity. *Nutrition & the MD*. 1999; 25: 1-2.