

Rodríguez Valentín, Rocío; Carreón Rodríguez, Alfonso

La perspectiva neuroendocrinológica para abordar el problema de la obesidad y su
relación con el síndrome metabólico

Entreciencias: diálogos en la Sociedad del Conocimiento, vol. 2, núm. 3, abril, 2014, pp. 3

-13

Universidad Nacional Autónoma de México
León, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457645125001>



La perspectiva neuroendocrinológica para abordar el problema de la obesidad y su relación con el síndrome metabólico

The neuroendocrinology perspective to approach obesity problems and its relation to the metabolic syndrome

Recibido: 31 de agosto de 2013; aceptado: 24 de febrero de 2014

Rocío Rodríguez Valentín¹, Alfonso Carreón Rodríguez²

Instituto Nacional de Salud Pública

Resumen

La obesidad es considerada como la primera epidemia no infecciosa en el mundo, y por su magnitud y trascendencia, como un problema prioritario de salud global. Su asociación al síndrome metabólico, en particular a diabetes, enfermedades cardiovasculares y cerebrales, incrementa su importancia como factor de riesgo sanitario. En este contexto, además de los análisis sociales, económicos y epidemiológicos a los que está sujeto este padecimiento, existe un amplio campo de estudio en el área de la neuroendocrinología, es decir, la comunicación recíproca entre el sistema nervioso central y los órganos responsables del metabolismo energético. Uno de los biomarcadores más estudiados recientemente en este campo es la leptina, por las evidencias crecientes de su participación como factor etiológico o coadyuvante del desarrollo de los padecimientos mencionados; no obstante se hace énfasis en la necesidad de abordar el problema de la obesidad como la resultante de los efectos coordinados de diversos mediadores.

Palabras clave: obesidad, diabetes, síndrome metabólico, neuroendocrinología

Abstract

Obesity is considered as the first non-infectious epidemic in the world, and due to its magnitude and importance as a global health priority problem. Its association with the metabolic syndrome particularly diabetes, cardiovascular and brain diseases increases its importance as a health risk factor. In this context in addition to social, economic and epidemiological analysis there is a broad field of study on neuroendocrinology, in other words, the reciprocal communication between the central nervous system and those organs involved in energetic metabolism. One of the best known biomarkers recently studied in this field is leptin, because of increasing evidences about its role as etiologic factor or cofactor on obesity and diabetes, however, an emphasis is made on the need to tackle obesity as the result of coordinated effects of diverse mediators.

Keywords: obesity, diabetes, metabolic syndrome, neuroendocrinology.

INTRODUCCIÓN

Las causas y los efectos de la obesidad se han estudiado desde diferentes ángulos, muchos de ellos, fenomenológicos: estrés, depresión, imitación de la conducta alimentaria, sustitución de objetos afectivos, mecanismos de defensa, sedentarismo, etc. Aunque estos enfoques han sido de gran utilidad para comprender el entorno

en el que se desarrolla esta condición y han permitido clasificarla dentro de parámetros sanitarios, sociales y económicos, poco han incidido sobre su tratamiento, como se hace evidente por el carácter ya epidémico y global de este padecimiento que afecta a casi una quinta parte de la población mundial.

¹ Investigadora en Ciencias Médicas B, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Doctora en Ciencias Bioquímicas por el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Candidata a Investigadora Nacional por el SNI. Líneas de investigación: papel de la neuroendocrinología en el desarrollo de obesidad, diabetes y cáncer de mama, correo electrónico: rocio.rodriguez@insp.mx

² Investigador en Ciencias Médicas C, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Maestra y Doctor en Ciencias Bioquímicas por el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Candidato a Investigador Nacional por el SNI. Líneas de investigación: papel de la neuroendocrinología en el desarrollo de obesidad, diabetes y cáncer de mama, correo electrónico: acarreon@insp.mx

Aunque se ha hecho énfasis en que el tratamiento ideal de la obesidad debe comprender tanto apoyo nutricional y de actividad física como psicológico para modificar la conducta alimentaria y sólo en casos específicos recurrir a la terapia farmacológica o quirúrgica, por diversas razones estos abordajes no han sido suficientes para detener y disminuir el problema a largo plazo.

El estudio biológico de la obesidad ha ofrecido varios conocimientos útiles para la prevención de la misma, para su tratamiento, o para el manejo de sus complicaciones, no obstante, el modelo reduccionista científico tiende a enfocarse en moléculas particulares o, si acaso, en vías metabólicas específicas y los mejores ejemplos los constituye la amplia literatura que existe sobre la insulina y la leptina, por mencionar solo las moléculas más conocidas en el campo.

La intención de este ensayo es insistir en la magnitud mundial de la obesidad; resaltar el impacto que la obesidad tiene sobre otros padecimientos que llevan a integrar el síndrome metabólico; definir cómo diversas moléculas relacionadas con la obesidad están relacionadas con las demás patologías involucradas en dicho síndrome; resaltar cómo estas moléculas son parte de la comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y los órganos involucrados en el metabolismo energético, y finalmente señalar cómo el estudio del síndrome metabólico y su tratamiento debería abordarse desde el punto de vista no de moléculas o vías metabólicas específicas, sino desde una perspectiva de la homeostasis neuroendocrina general.

Para lograr estos objetivos, recurrimos a una búsqueda de la literatura sobre epidemiología de obesidad y su impacto en el Síndrome Metabólico, sobre las generalidades del sistema neuroendocrino en general pero de la comunicación entre el tejido adiposo, el aparato gastrointestinal, el hipotálamo y el tallo encefálico en particular a nivel molecular y celular tanto en los mediadores que participan en la regulación de la energía como en aquellos que regulan la conducta alimentaria. Finalmente se buscaron aquellas fuentes que sugieren que el abordaje del estudio o tratamiento de la obesidad y su impacto en el síndrome metabólico debe incluir la regulación de diversos componentes de esta comunicación aparato gastrointestinal-tejido adiposo-SNC más que enfocarse solamente en el estudio de un gen, una proteína o una vía metabólica específica.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad es un problema de salud pública global, puesto que se ha calculado que en el 2002 existían alrededor de mil millones de personas con sobrepeso en todo el mundo y que alrededor de 300 millones tenían un índice de masa corporal (IMC) de 30 o más (WHO, 2003). Es un problema además porque se asocia a enfermedades como la diabetes mellitus tipo II, enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, depresión, hiperlipidemia, hipertensión, litiasis biliar, predisposición a cáncer, resistencia a la insulina, trastornos articulares, trastornos endocrinos, etc. (Farooqi, 2011).

Se considera que el incremento en el número de obesos en general en el mundo se debe a la poca actividad física, disponibilidad de comidas con alto contenido energético, en particular ricas en grasas, además de la práctica de actividades que favorecen el sedentarismo, como el trabajo de escritorio, mucho tiempo frente a la computadora o la televisión, etc. (Hill, 2009).

La obesidad es la enfermedad más común en los países industrializados y continúa incrementando su prevalencia consistentemente (Oppert, 2002). Se ha identificado recientemente alrededor de mil 500 millones de personas con sobrepeso a nivel global, 500 millones de las cuales son obesas (Finucane *et al.*, 2011). De mantenerse estas condiciones de salud global, se pronostica que la prevalencia de la obesidad continuará incrementándose hasta llegar a aproximadamente a mil millones para el año 2030 (Kelly *et al.*, 2008).

El estudio de la Organización Mundial de la Salud, WHO-Monica (Multinational Monitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) realizado en la década de los ochenta, reveló ya desde entonces diferentes prevalencias de obesidad en varios países europeos (Wietlisbach *et al.*, 2011). En general se consideró que mas de la mitad de los adultos europeos entre las edades de 35 a 65 años tienen sobrepeso o son obesos. El sobrepeso es más común entre hombres, pero la obesidad es más común entre mujeres. La prevalencia de obesidad en toda Europa está probablemente en el orden de 10 a 20% en hombres y de 15 a 20% en mujeres, y se asocia inversamente al nivel socioeconómico. La más baja prevalencia de obesidad fue encontrada en Suecia y en el norte de Francia (7-14%), mientras que la más alta fue reportada en los países de Europa del Este (40%).

En Estados Unidos el porcentaje de la población que tiene sobrepeso se ha incrementado marcadamente desde la década de los setenta, pero aparentemente la tasa de mortalidad ha descendido. Para 2008, 33.8% de los adultos mayores de 20 años en Estados Unidos fueron obesos con un IMC mayor a 30 y al menos 34.2% estuvieron en el rango de sobrepeso con un IMC superior a 25 (Flegal *et al.*, 2012). En este país además parece existir tasas diferenciales de sobrepeso entre los grupos étnicos. Los mexicano-americanos son una población con una alta incidencia de obesidad, aunque por otra parte tienen la misma tasa de mortalidad que los americanos blancos no hispanos. Entre las mujeres afroamericanas no hispanas, se ha encontrado que mas de 80% son obesas (Lazo *et al.*, 2013).

En el caso de la obesidad infantil y de la adolescencia, también se tiende al incremento y este parece alarmante, pues se ha calculado que en 2010, casi 43 millones de niños menores de 5 años se encontraban ya en rangos de sobrepeso a nivel global. De la misma forma que para los grupos de adultos se ha señalado que entre los niños obesos existen diferencias que dependen del grupo racial. Los niños blancos están en menor riesgo que los afroamericanos o los hispanos para padecer sobrepeso infantil. En cambio son de interés las altas tasas de obesidad en los niños afroamericanos, hispanos y los indios americanos. En estos grupos la obesidad no parece estar asociada con el ingreso o la educación de los padres (Crawford *et al.*, 2001).

Desde hace algunos años se ha propuesto que, además del IMC, se tomen en cuenta otras medidas para ajustarlas a aquellos individuos y poblaciones con formas desproporcionadas, como piernas más largas o cortas de lo normal. La determinación del diámetro de cintura ha permitido correlacionar de una forma mas precisa el riesgo cardiovascular, no obstante en diámetro sagital abdominal (SAD) aparentemente tiene la ventaja de correlacionar con dislipidemia e hiperglicemia (Pimentel *et al.*, 2011).

La obesidad se ha vuelto uno de los principales problemas de salud pública y, en consecuencia, económico para los países en vías de desarrollo de Latinoamérica. En 2010, se estimó que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Brasil era de 60.3% y 54% en mujeres y hombres mayores de 15 años, respectivamente, mientras que en Francia se reportó un estimado de 36.9% en el

caso de mujeres y 48% en el de los hombres (WHO, 2010) (tabla 1). No obstante, la comparación de obesidad entre diferentes países, sobre todo de distintos continentes, es difícil, puesto que existen esquemas de edad variados, las técnicas de medición no son las mismas en todos los casos y los registros no siempre están basados en estudios poblacionales.

Tabla 1. Comparación de la prevalencia de sobrepeso y obesidad entre un país latinoamericano y uno europeo para el período 2010

Prevalencia de sobrepeso y obesidad (%)		
	Brasil	Francia
Mujeres	60.3	36.9
Hombres	54	48

Fuente: elaboración propia con base en WHO, 2010

La prevalencia de obesidad ajustada por edades durante el período de 1999-2000 de acuerdo al reporte oficial ofrecido por la Encuesta Nacional de Evaluación de Salud y Nutrición en México, fue de 30.5% comparado con 22.9% que existía en 1980 (Barquera *et al.*, 2009). Esto representó un incremento de 8% y motivó a que se considerara a la obesidad como la primera epidemia de una enfermedad crónica no trasmisible y por el número de los países donde se extiende se le considera también como una epidemia global. La comorbilidad asociada a la obesidad como es de esperarse es mas grave en los obesos mórbidos, pues se ha calculado mueren 10 a 15 años antes que los individuos con peso normal. En general, antes de la muerte prematura y además de otras enfermedades, los obesos tienen que lidiar con una pérdida de la productividad, disminución en la posibilidad de conseguir empleo y estigmatización social.

Actualmente, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos mexicanos mayores de 20 años es de 71.2%, lo cual representa alrededor de 46 millones de personas. Cuando se realiza el análisis en términos del IMC, aquellos individuos considerados como obesos, es decir con un valor superior a 30, cuentan un total de 32.4% en tanto que los que padecen sobrepeso constituyen 38.8%. Por género la obesidad es mas alta en las mujeres, con 37.5% en contraste con 26.9 % de los hombres; por grupo etario, 40.5% corresponde a personas entre los 40 y 49 años. Los datos de las tres últimas Encuestas de Salud realizadas en México entre el 2000 y el 2012 indican que la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad se

ha incrementado 15.4% en 12 años por lo que estas dos entidades se han convertido en el factor de riesgo modificable más importante del país (Barquera, Campos y Rivera, 2013; Barquera *et al.*, 2013; Barquera *et al.*, 2009) (tabla 2).

Tabla 2. Algunos datos estadísticos relevantes de sobrepeso/obesidad de acuerdo a las últimas Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición de México

		Porcentaje de la población
Sobrepeso en >20 años		32.4 %
Obesidad en >20 años		38.8 %
	Sobrepeso/Obesidad	72.2 % (46 millones de personas)
Por Género		
	Mujeres	37.5 %
	Hombres	26.9 %
Por grupo etario	40 a 49 años	40 %
Incremento de prevalencia sobrepeso/obesidad	2000 a 2012	15.4 %

Fuente: elaboración propia con base en Barquera, Campos y Rivera, 2013; Barquera *et al.*, 2013; Barquera *et al.*, 2009.

Es claro que la obesidad y el sobrepeso se agregan en las familias. Hay estudios que indican que la prevalencia de obesidad mayor en las familias de un individuo obeso que en la población general y que el riesgo familiar se incrementa con la gravedad de dicha obesidad (Chaput *et al.*, 2014).

Por otra parte, junto a la epidemiología de la obesidad es muy importante conocer la epidemiología de las patologías asociadas como la diabetes mellitus estrechamente asociada a cambios en el IMC, o las enfermedades cardiovasculares que son amplificadas por el exceso de grasa corporal. De acuerdo a la OMS, 44% de la carga de diabetes, 23% de la carga de cardiopatías isquémicas y entre 7 y 41% de la carga de algunos cánceres son atribuibles al sobrepeso y la obesidad.

La obesidad como factor de riesgo de síndrome metabólico

La obesidad y la diabetes tipo II son enfermedades metabólicas estrechamente relacionadas con una incidencia creciente alrededor del mundo. El marcado incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad son presumible-

mente responsables (al menos parcialmente) del reciente incremento en la prevalencia de diabetes tipo II (Klein *et al.*, 2004).

La acumulación de grasa abdominal (regional) en particular, es además un factor de riesgo para enfermedad arterial coronaria (EAC), dislipidemia, hipertensión y enfermedad vascular cerebral. Cuando se asocian al menos tres de las afecciones mencionadas se habla de síndrome metabólico, síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina y de él se derivan dos grupos con un riesgo incrementado de desarrollar EAC prematura. Uno de ellos son los pacientes con diabetes mellitus tipo II que constituyen de 20 a 30% de los casos de EAC temprana. El otro grupo es el de la hiperlipidemia familiar combinada que contribuye con 10 a 20% de los casos de EAC y en la cual además del síndrome metabólico se presenta una elevación desproporcionada de apolipoproteinemia B (Lewandowski *et al.*, 2013) (tabla 3)

Tabla 3. Componentes del síndrome metabólico o cuarteto mortal

Intolerancia a la Glucosa / Diabetes	Dislipidemia
Obesidad	Hipertensión

Fuente: elaboración propia con base en Opara y Levine, 1997.

El paradigma de la obesidad que lleva a la resistencia a la insulina y a la diabetes tipo II está en relación con la dislipidemia, la cual consiste típicamente de altos niveles de triglicéridos (TG) y bajos niveles de lipoproteínas de baja densidad. Se ha mostrado en relación con esto que el desarrollo de obesidad visceral, así como de diabetes tipo II lleva a la sobreproducción de apolipoproteinemia B-100 y TG en lipoproteínas de muy baja densidad. Los niveles plasmáticos incrementados o el flujo de ácidos grasos libres ligados a albúmina, hacia el hígado parecen subyacer a los eventos metabólicos de este proceso. Los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad son debidos al catabolismo incrementado, que puede estar relacionado al enriquecimiento de TG (Marsh, 2003). En relación con el riesgo cardiovascular, los trastornos en el metabolismo de los lípidos originan entre otros daños el desarrollo de aterosclerosis.

Existen datos que revelan un incremento en los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina 6

(IL-6), en la resistencia a la insulina que se presenta en la obesidad y la diabetes tipo II. De manera inversa un incremento en los índices de tales mediadores predice el desarrollo de obesidad y diabetes. Hay dos mecanismos que pueden estar involucrados en la patogénesis de la inflamación: 1) la glucosa y la ingestión de macronutrientes causa estrés oxidativo y cambios inflamatorios. La sobrenutrición crónica puede por lo tanto, ser un estado proinflamatorio con estrés oxidativo; 2) las concentraciones elevadas de TNF- α e IL-6 pueden interferir con la acción de la insulina al suprimir la transducción de su señal, y dado que la insulina tiene entre otras una función anti inflamatoria pues al bloquearla se promueve indirectamente la inflamación (Holvoet, 2008; Zeyda y Stulnig, 2009). Entre los blancos de esta condición proinflamatoria se encuentran las paredes de los vasos sanguíneos, cuyas lesiones son el sustento de los depósitos de placas de ateroma.

La obesidad y la diabetes tipo II están asociadas con una regulación anormal del metabolismo de los glucocorticoides que es notoria por las similitudes de las secuelas de resistencia a la insulina y el síndrome de Cushing, así como un antagonismo funcional de los glucocorticoides a la insulina. La 11-beta hidroxiesteroidoide deshidrogenasa tipo 1 regula los niveles de glucocorticoides en tejidos que son blancos de la insulina como el adiposo y existen datos que sugieren que esta enzima contribuye al desarrollo de obesidad visceral y diabetes tipo II (Wang, 2011).

Además de la determinación del índice de masa corporal y del control glicémico, en los pacientes con obesidad y diabetes es importante enfocarse en el riesgo cardiovascular que está incrementado y que no sólo es debido a niveles altos de glucosa sino a un estado dislipidémico aterogénico, y un perfil protrombótico e inflamatorio, por lo que sería deseable para estimar el riesgo de EAC en pacientes con obesidad, diabetes o síndrome metabólico evaluar la glucosa y el perfil de lípidos en ayuno, los parámetros de coagulación, así como los niveles de apolipoproteinemia B, glucocorticoides, TNF- α , e IL-6 (Kong, Chan y Chan, 2006).

El manejo de la obesidad en la diabetes tipo II es esencial. Aunque la prevención es un primer paso lógico en el manejo del paciente obeso con diabetes tipo II, generalmente tiene poco éxito a largo plazo. La dieta (particularmente baja en calorías), el ejercicio y la modificación de

la conducta alimentaria continúan siendo las piedras angulares del tratamiento, pues, aún con pérdidas de peso relativamente pequeñas se logran buenos resultados en el mejoramiento de las comorbilidades relacionadas a la obesidad, incluyendo la diabetes (Wilding, 2014).

En lo que respecta a la farmacoterapia se ha observado que en los pacientes obesos-diabéticos, un control glicémico exitoso no va acompañado necesariamente de una disminución en el riesgo cardiovascular. Existen drogas como el metformín que además de su efecto hipoglucemiantre inducen cierta pérdida de peso particularmente en depósitos viscerales contribuyendo a la mejoría de los rasgos del síndrome metabólico que se desarrolla cuando se asocian la obesidad y la diabetes (Despres, 2003; Hoerger y Ahmann, 2008). En cualquier caso, la elección de el o los medicamentos para tratar esta compleja asociación deben perseguir al menos estos dos efectos.

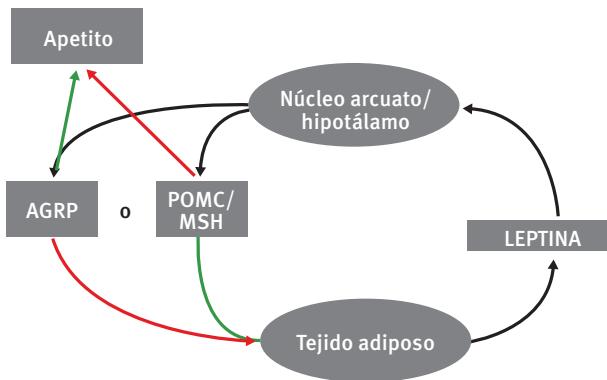
Existe un énfasis reciente en el tratamiento de la dislipidemia del síndrome metabólico (hipertrigliceridemia, disminución en la lipoproteína de alta densidad e incremento en el número de partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad) dado que se ha postulado que aproximadamente uno de cada 2 individuos mayores de 50 años padece dicho síndrome (Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel, 2014).

Algunas de las perspectivas de tratamiento se orientan hacia los derivados de retinoides y rexinoides por los efectos de estas moléculas sobre la diferenciación de adipocitos, el control glicémico, la regulación del gasto energético y el metabolismo de los ácidos grasos (Altucci *et al.*, 2007). También se encuentra en fase de investigación la terapia con agonistas de receptores de somatostatina en áreas como la obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos y diabetes mellitus, con base en los resultados que se han obtenido en el tratamiento de tumores pituitarios, tumores neuroendocrinos del páncreas y tracto gastrointestinal, y otras condiciones gastroenterológicas. Se pretenden elaborar formulaciones de depósito y liberación lenta de octreotidos y lanreotidos, el primero de los cuales ya ha sido probado en ciertas formas de hiperinsulinemia en la obesidad y en distintas etapas de retinopatía diabética (Hofland *et al.*, 2005).

Neuroendocrinología y obesidad

Son bien conocidos los elementos básicos del control del apetito y de la regulación central del metabolismo energético. Brevemente, la leptina es producida y liberada en el tejido adiposo. Esta molécula señaliza en el núcleo arcuato del hipotálamo indicando que existe una suficiencia de “energía” en reserva fundamentalmente después de la comida aunque su señalización no se limita a esta fase. Ante esto, el núcleo arcuato sintetiza y procesa a la proopiomelanocortina (POMC) hacia la producción del péptido α -MSH que inhibe el apetito e induce el catabolismo de las grasas a nivel periférico. Cuando los niveles de leptina (y de insulina) disminuyen como ocurre en largos períodos de ayuno, el núcleo arcuato deja de producir α -MSH y en su lugar aumenta la síntesis de AGRP, que realiza el efecto opuesto al descrito, es decir, incrementa el apetito y disminuye el catabolismo periférico de las grasas (fig. 1)

Figura 1. Esquema del control del apetito y de la regulación central del metabolismo energético



La leptina producida y liberada por el tejido adiposo estimula al núcleo arcuato del hipotálamo para producir α -MSH que inhibe el apetito (flecha roja) y estimula el catabolismo periférico de grasas (flecha verde). La disminución de leptina o insulina, permite la síntesis del péptido relacionado a agouti (AGRP) que estimula el apetito (flecha verde) e inhibe el catabolismo periférico de grasas (flecha roja)

El ejemplo de la leptina

Entre las funciones endocrinas alteradas en la obesidad, se encuentra la producción de leptina, cuyos niveles están elevados. Frecuentemente se cita a la leptina como responsable de ciertos tipos de obesidad de origen monogénico, de forma similar a las alteraciones genéticas que ocurren con otras moléculas como la proopiomela-

nocortina o la prohormona convertasa 1, por mencionar algunos. No obstante, existe una evidencia gradual de los diversos procesos metabólicos en los que la leptina estaría involucrada durante la obesidad, aun cuando su gen y su expresión sean normales (Gonzalez-Jimenez *et al.*, 2012).

Esta hormona deriva su nombre del griego *leptos* = delgado. La leptina, cuyo gen fue clonado en 1994 (Li, 2011), es una proteína de 167 aminoácidos, derivada de los adipocitos, que informa al sistema nervioso central cuánto tejido adiposo hay en el cuerpo, mediante la activación de las tirosina-cinasas JAK-STAT a través del receptor Ob-RB tanto en el hipotálamo como en el tallo cerebral (Hosoi y Ozawa, 2009).

El gen LEP que codifica la leptina se localiza en humanos en el cromosoma 7 y consiste de tres exones separados por dos intrones (de Luis, Perez Castrillon, & Duenas, 2009). Los niveles plasmáticos promedio de leptina se encuentran entre los 5-6 ng/ml. En los grupos de pacientes con sobrepeso u obesidad, se encuentran en el rango entre 14 y 15 ng/ml, en tanto que los niveles más bajos que se registran en individuos delgados y particularmente en los que hacen ejercicio llegan a los 3 ng/ml (Askari *et al.*, 2010).

La leptina promueve fisiológicamente la pérdida de peso al disminuir el apetito a nivel hipotalámico e incrementar el gasto de energía a través de la estimulación simpática sobre los tejidos termogénicos (Gautron y Elmquist, 2011; Morton y Schwartz, 2011; Scott *et al.*, 2011; Wauman y Tavernier, 2012; Williams y Schwartz, 2011). Sin embargo, dicha estimulación también conlleva efectos que pueden contribuir al incremento en el riesgo cardiovascular o al desarrollo de diabetes (Alsmadi *et al.*, 2014).

EFECTO DE LA LEPTINA SOBRE OTROS APARATOS Y SISTEMAS

La resistencia central a la leptina produce obesidad, especialmente aquella inducida por la dieta rica en grasas (Scarpone y Zhang, 2009). La obesidad por resistencia central a la leptina a su vez produce lesión de diversos tejidos periféricos que incluyen el hígado, páncreas, plaquetas, vasos sanguíneos y miocardio. Se ha especulado si estos efectos son producidos por la acción de la leptina sobre tejidos específicos o si dichos efectos son el

producto del exceso generalizado de leptina debida a resistencia a la misma.

Al menos se han reportado interacciones particulares con mediadores innatos de inmunidad como la interleucina-6, así como con la proteína C reactiva la cual está estrechamente relacionada a enfermedad cardiovascular (Martin, Qasim y Reilly, 2008). Sobre los eosinófilos, la leptina puede inducir apoptosis, aumentar la migración, incrementar las moléculas de adhesión e inducir la producción de citocinas, con lo cual contribuye a la inflamación sistémica claramente identificada en la obesidad y que explicaría al menos parcialmente porque enfermedades concomitantes como el asma se agravan en pacientes obesos (Takeda *et al.*, 2012). Adicionalmente se ha descrito que la leptina puede regular la autotolerancia inmune al afectar la capacidad de respuesta y la función de las células T reguladoras, las cuales además son células abundantes en el tejido adiposo. Estos son algunos ejemplos de las relaciones entre leptina y mediadores de inflamación que pudieran servir de clave para estudiar los fenómenos de bajo grado de inflamación crónica que se presentan en la obesidad y en la diabetes (Matarese *et al.*, 2010).

La leptina, además de funcionar como un factor regulador del volumen y presión vasculares (Kshatriya *et al.*, 2010) induce una activación adrenérgica generalizada que contribuye a la hipertensión que se observa en diversos casos de obesidad, asociado al efecto parcial sobre la función renal al afectar la natriuresis (Hall *et al.*, 2010). No obstante lo anterior, existe duda aún respecto al papel específico de la leptina en la hipertensión, pues es bien conocido que hay una resistencia a dicha hormona en la obesidad. Por otra parte, la angiotensina II puede inducir la producción de leptina, y esta última a su vez potenciar los efectos presores de la insulina. Por lo tanto, una asociación angiotensina II-leptina-insulina puede incrementar los efectos nocivos sobre el sistema cardiovascular en la obesidad (Correia y Haynes, 2004). Pero el efecto de la leptina sobre el aparato cardiovascular no se restringe solamente a sus efectos presores, sino que podría contribuir a disfunción cardíaca por incrementar el grosor de la pared miocárdica y correlacionar de este modo a la hipertrofia ventricular izquierda en humanos (Karbowska y Kochan, 2012).

Algunos otros efectos de la leptina asociados a la obesidad incluyen diversos tipos de interacción con hormo-

nas sexuales, lo que implica una variedad de estímulos sobre el crecimiento tisular. Por ejemplo, niños con sobrepeso, especialmente niñas, tienden a madurar más tempranamente que niños delgados, y esto ha llevado a la hipótesis de que el grado de grasa corporal puede disparar eventos neuroendocrinos que llevan a la presentación de la pubertad. La leptina en altos niveles, como los que se encuentran en obesos, pueden tener un efecto inhibitorio sobre las gónadas. Los niños con obesidad también tienen niveles incrementados de andrógenos adrenales, los cuales pueden estar involucrados en el crecimiento acelerado antes de la pubertad (Shalitin y Phillip, 2003). Adicionalmente, existe una evidencia cada vez mayor respecto a que altos niveles de leptina circulante pueden desempeñar un papel como factor que favorece el crecimiento en el cáncer mamario en contraposición al efecto aparentemente antiproliferativo de la adiponectina, otra citocina producida por el tejido adiposo (Grossmann *et al.*, 2010).

Los pacientes obesos son susceptibles también al cáncer de colon, donde al parecer existe un incremento en ciertos subtipos celulares del epitelio colónico a la expresión de receptores de leptina, lo que asociado a su papel como un mediador de factores de inflamación podría incrementar el riesgo para desarrollar dicha neoplasia (Drew, 2012).

Relación leptina-insulina

La insulina y la leptina desempeñan funciones complementarias en el consumo, oxidación y almacenamiento de nutrientes. Dichas funciones aparentemente se detienen de manera paralela en respuesta a la ingesta excesiva de calorías, particularmente aquellas que derivan de dietas ricas en grasas saturadas (Morrison *et al.* 2009).

La asociación de leptina e insulina cuyos niveles correlacionan en la obesidad contribuyen a aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama, dado que estimulan la producción de estrógenos a partir de la androstendiona en el tejido adiposo (Cleary, Grossmann y Ray, 2010). Adicionalmente, la leptina parece estimular la inflamación vascular, el estrés oxidativo y la hipertrofia. Estas acciones pueden contribuir a la patogenia de la hipertensión, atherosclerosis e hipertrofia ventricular izquierda (Morioka *et al.*, 2014).

La leptina como tratamiento

Los efectos de la leptina endógena como un regulador del apetito y por consiguiente de la grasa corporal son indiscutibles, sin embargo, su uso como medicamento por el momento ha sido descartado debido al aparente desarrollo de resistencia a dicha hormona. Se ha postulado que esta ineeficacia se debe a que no se consiguen niveles adecuados en sitios blanco del hipotálamo, por lo cual, la administración exógena no ejerce todos sus efectos metabólicos en la obesidad humana ni tampoco en los roedores cuya obesidad ha sido inducida por la dieta. Los estudios mediante terapia génica indican que cuando se consiguen administrar niveles adecuados de leptina en el hipotálamo se logra la homeostasis del peso corporal y la pérdida de adiposidad por un incremento en el gasto energético, además esta terapia reduce los niveles plasmáticos de insulina, triglicéridos y ácidos grasos libres que son los indicadores fisiopatológicos del síndrome metabólico (Ye *et al.*, 2013), no obstante, el desarrollo de medicamentos a partir de la leptina, aún se encuentra en fase de investigación y se ha sugerido que deben explorarse vías relacionadas como la de la melanocortina, puesto que se ha demostrado en modelos murinos que la administración intracerebroventricular del agonista de melanocortina MT-II, revierte la resistencia a la leptina que se induce por una dieta rica en grasas (Masuzaki *et al.*, 2009). También se ha propuesto una asociación entre la leptina recombinante (metre-leptin) y el análogo de la amilina (pramlintide) pues aparentemente esta última molécula que es secretada por las células beta pancreáticas, además de producir una señal de saciedad de corto plazo produce también un efecto sinergístico con la leptina recombinante sobre la pérdida de peso predominantemente a expensas de grasa (Chan, Roth y Weyer, 2009). El ácido beta-aminoisobutírico (BAIBA) que es una catabolito de la timina y de los análogos retrovirales de la timina: AZT y d4T, ha sido considerado como otra alternativa de tratamiento relacionado con la leptina pues se ha demostrado que incrementa la producción de esta proteína en el tejido adiposo blanco (Begriche, Massart y Fromenty, 2010). Algunos otros péptidos sintéticos relacionados a la leptina, ya sean análogos o miméticos, o antagonistas de sus receptores, han sido evaluados como una opción frente a la falla que ha representado el uso de leptina sintética en

el tratamiento de la obesidad y su asociación a diabetes tipo II (Grasso, 2011).

Por el momento, aún cuando no se pueda emplear el potencial terapéutico de la leptina, es muy importante conocer sus efectos fisiopatológicos, sobre todo en asociación con otros efectores cuya concentración es más factible controlar mediante farmacoterapia, como son el caso de la insulina, la angiotensina II y los triglicéridos. Por otra parte, el ejercicio ha mostrado que además de producir una disminución en el peso corporal, induce un decremento en los niveles de leptina, lo que redundaría en una mejoría sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes.

Recientemente se ha propuesto que la leptina es un elemento clave en la protección contra la ganancia de peso excesivo en la infancia, debido a que se encuentra presente en la leche materna pero no en las fórmulas lácteas. Este hecho, al parecer, contribuye a que en modelos de rata alimentados con leche materna existe una predilección por carbohidratos en lugar de grasas y un mejoramiento en la sensibilidad a la leptina e insulina en comparación con las ratas alimentadas con fórmula (Palou y Pico, 2009).

DISCUSIÓN

La incidencia y la prevalencia de obesidad continúan incrementándose en el mundo y, al parecer, los enfoques de prevención que han diseñado diversos países no han contribuido a frenar el avance del problema ni mucho menos a disminuirlo. En términos económicos, el impacto que representa la obesidad se traduce no solamente en los efectos propios de la misma, sino en los demás padecimientos a los que contribuye, como diabetes, cardiopatías, hipertensión, etc.

La idea de estudiar la obesidad desde una perspectiva biomédica ha tenido como principal interés el identificar ciertos elementos celulares, moleculares o incluso genéticos que permitan explicar no solamente la causa de la obesidad, sino incidir en su prevención, en su tratamiento o en el manejo de sus complicaciones. El gen ob y la leptina han sido quizás los temas más estudiados por diversos grupos en relación con la obesidad y a su posible solución.

En esta revisión se hace una breve reseña de la leptina como un ejemplo de lo mencionado anteriormente,

no obstante el tiempo ha demostrado que el estudio de moléculas o vías metabólicas específicas no es suficiente para abordar el problema de la obesidad de manera integral y con efectos sostenibles a largo plazo. Sólo por hacer mención del riesgo de enfocarse en la manipulación de una sola molécula puede decirse que en aras de utilizar la señalización por leptina para disminuir el apetito e indirectamente inducir la acción de α-MSH incrementando el catabolismo de las grasas, se producen también gracias a esta molécula efectos deletéreos sobre el endotelio vascular y en general contribuyendo al desarrollo de hipertensión.

Por las razones anteriores, es necesario enfocarse en el estudio de la homeostasis general del sistema neuroendocrino y de manera muy novedosa en los efectos que la retroalimentación de los mediadores periféricos del metabolismo energético ejercen, no solamente sobre las vías que regulan la ingesta de comida y el procesamiento de los lípidos, sino también en otras regiones del cerebro que controlan el umbral de carbohidratos al que responden estos sistemas, los circuitos de recompensa y placer e inclusive las regiones que controlan el afecto y como este influye en el refuerzo de las conductas alimentaria y de la actividad física.

REFERENCIAS

- Alsmadi, O., Melhem, M., Hebbar, P., Thareja, G., John, S., Alkayal, F. y Thanaraj, T. (2014). Leptin in Association With Common Variants of MC₃R Mediates Hypertension. *Am J Hypertens*.
- Altucci, L., Leibowitz, M., Ogilvie, K., de Lera, A., y Gronemeyer, H. (2007). RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease. *Nat Rev Drug Discov*, 6 (10), 793-810.
- Askari, H., Tykodi, G., Liu, J. y Dagogo-Jack, S. (2010). Fasting plasma leptin level is a surrogate measure of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (8), 3836-3843.
- Barquera, S., Campos, I. y Rivera, J. (2013). Mexico attempts to tackle obesity: the process, results, push backs and future challenges. *Obes Rev*, 14 Suppl 2, 69-78.
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Aguilar-Salinas, C., Lopez-Ridaura, R., Arredondo, A. y Rivera-Dommarco, J. (2013). Diabetes in Mexico: cost and management of diabetes and its complications and challenges for health policy. *Global Health*, 9, 3.
- Barquera, S., Campos-Nonato, I., Hernandez-Barrera, L., Flores, M., Durazo-Arvizu, R., Kanter, R., y Rivera, J. (2009). Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex*, 51 Suppl 4, S595-603.
- Begriche, K., Massart, J. y Fromenty, B. (2010). Effects of beta-aminoisobutyric acid on leptin production and lipid homeostasis: mechanisms and possible relevance for the prevention of obesity. *Fundam Clin Pharmacol*, 24 (3), 269-282.
- Chan, J., Roth, J. y Weyer, C. (2009). It takes two to tango: combined amylin/leptin agonism as a potential approach to obesity drug development. *J Investig Med*, 57 (7), 777-783.
- Chaput, J., Perusse, L., Despres, J., Tremblay, A. y Boucharde, C. (2014). Findings from the Quebec Family Study on the Etiology of Obesity: Genetics and Environmental Highlights. *Curr Obes Rep*, 3, 54-66.
- Cleary, M., Grossmann, M. y Ray, A. (2010). Effect of obesity on breast cancer development. *Vet Pathol*, 47 (2), 202-213.
- Correia, M. y Haynes, W. (2004). Leptin, obesity and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 13 (2), 215-223.
- Crawford, P., Story, M., Wang, M., Ritchie, L., y Sabry, Z. (2001). Ethnic issues in the epidemiology of childhood obesity. *Pediatr Clin North Am*, 48 (4), 855-878.
- de Luis, D., Perez, J. y Duenas, A. (2009). Leptin and obesity. *Minerva Med*, 100 (3), 229-236.
- Despres, J. (2003). Potential contribution of metformin to the management of cardiovascular disease risk in patients with abdominal obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 29 (4 Pt 2), 6S53-61.
- Drew, J. E. (2012). Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc*, 71(1), 175-180. doi: 10.1017/S0029665111003259
- Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel (2014). An Interna-

- tional Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia-Full report. *J Clin Lipidol*, 8 (1), 29-60.
- Farooqi, I. (2011). Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. *Eur J Clin Invest*, 41 (4), 451-455.
- Finucane, M., Stevens, G., Cowan, M., Danaei, G., Lin, J., Paciorek, C. y Ezzati, M. (2011). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*, 377 (9765), 557-567.
- Flegal, K., Carroll, M., Kit, B. y Ogden, C. (2012). Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA*, 307 (5), 491-497.
- Gautron, L. y Elmquist, J. K. (2011). Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest*, 121 (6), 2087-2093.
- Gonzalez-Jimenez, E., Aguilar Cordero, M., Padilla Lopez, C., y García, I. (2012). Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar*, 35 (2), 285-293.
- Grasso, P. (2011). Novel approaches to the treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus: bioactive leptin-related synthetic peptide analogs. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 5 (3), 163-175.
- Grossmann, M., Ray, A., Nkhata, K., Malakhov, D., Rogozina, O., Dogan, S. y Cleary, M. P. (2010). Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev*, 29 (4), 641-653.
- Hall, J., da Silva, A., do Carmo, J., Dubinion, J., Hamza, S., Munusamy, S. y Stec, D. (2010). Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem*, 285 (23), 17271-17276.
- Hill, J. (2009). Can a small-changes approach help address the obesity epidemic? A report of the Joint Task Force of the American Society for Nutrition, Institute of Food Technologists, and International Food Information Council. *Am J Clin Nutr*, 89 (2), 477-484.
- Hoerger, T. y Ahmann, A. (2008). The impact of diabetes and associated cardiometabolic risk factors on members: strategies for optimizing outcomes. *J Manag Care Pharm*, 14 (1 Suppl C), S2-14; quiz 15-16.
- Hofland, L., van der Hoek, J., Feelders, R., van der Lely, A., de Herder, W. y Lamberts, S. (2005). Pre-clinical and clinical experiences with novel somatostatin ligands: advantages, disadvantages and new prospects. *J Endocrinol Invest*, 28 (11 Suppl International), 36-42.
- Holvoet, P. (2008). Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneeskd Belg*, 70 (3), 193-219.
- Hosoi, T. y Ozawa, K. (2009). Possible involvement of endoplasmic reticulum stress in obesity associated with leptin resistance. *J Med Invest*, 56 Suppl, 296-298.
- Karbowska, J. y Kochan, Z. (2012). Leptin as a mediator between obesity and cardiac dysfunction. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 66, 267-274.
- Kelly, T., Yang, W., Chen, C., Reynolds, K., y He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*, 32 (9), 1431-1437.
- Klein, S., Sheard, N., Pi-Sunyer, X., Daly, A., Wylie-Rosett, J., Kulkarni, K. y Clark, N. (2004). Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr*, 80 (2), 257-263.
- Kong, A., Chan, N. y Chan, J. (2006). The role of adipokines and neurohormonal dysregulation in metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev*, 2 (4), 397-407.
- Kshatriya, S., Reams, G., Spear, R., Freeman, R., Dietz, J. y Villarreal, D. (2010). Obesity hypertension: the emerging role of leptin in renal and cardiovascular dyshomeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 19 (1), 72-78.

- Lazo, M., Hernaez, R., Eberhardt, M., Bonekamp, S., Kamel, I., Guallar, E. y Clark, J. (2013). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*, 178 (1), 38-45.
- Li, M. (2011). Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J Biol Med*, 84 (1), 1-7.
- Martin, S., Qasim, A. y Reilly, M. (2008). Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 52 (15), 1201-1210.
- Masuzaki, H., Tanaka, T., Ebihara, K., Hosoda, K., & Nakao, K. (2009). Hypothalamic melanocortin signaling and leptin resistance--perspective of therapeutic application for obesity-diabetes syndrome. *Peptides*, 30(7), 1383-1386. doi: 10.1016/j.peptides.2009.04.008
- Matarese, G., Procaccini, C., de Rosa, V., Horvath, T. y La Cava, A. (2010). Regulatory T cells in obesity: the leptin connection. *Trends Mol Med*, 16 (6), 247-256.
- Morioka, T., Emoto, M., Yamazaki, Y., Kawano, N., Ima-mura, S., Numaguchi, R. y Inaba, M. (2014). Leptin is associated with vascular endothelial function in overweight patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 13, 10.
- Morrison, C., Huypens, P., Stewart, L. y Gettys, T. (2009). Implications of crosstalk between leptin and insulin signaling during the development of diet-induced obesity. *Biochim Biophys Acta*, 1792 (5), 409-416.
- Morton, G., y Schwartz, M. (2011). Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev*, 91 (2), 389-411.
- Oppert, J. (2002). Obesity: epidemiology, pathophysiology and extra-respiratory complications. *Rev Pneumol Clin*, 58 (2), 63-70.
- Palou, A., y Pico, C. (2009). Leptin intake during lactation prevents obesity and affects food intake and food preferences in later life. *Appetite*, 52 (1), 249-252.
- Pimentel, G., Moreto, F., Takahashi, M., Portero-McLellan, K., y Burini, R. (2011). Sagital abdominal diameter, but not waist circumference is strongly associated with glycemia, triacylglycerols and HDL-C levels in overweight adults. *Nutr Hosp*, 26 (5), 1125-1129.
- Scarpase, P. y Zhang, Y. (2009). Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 296 (3), R493-500.
- Scott, M., Williams, K., Rossi, J., Lee, C. y Elmquist, J. (2011). Leptin receptor expression in hindbrain Glp-1 neurons regulates food intake and energy balance in mice. *J Clin Invest*, 121 (6), 2413-2421.
- Shalitin, S., y Phillip, M. (2003). Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth -a review. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 (8), 869-874.
- Takeda, M., Ueki, S., Kato, H., Konno, Y., Chihara, M., Itoga, M. y Chihara, J. (2012). Obesity and eosinophilic inflammation: does leptin play a role. *Int Arch Allergy Immunol*, 158(1), 87-91.
- Wang, M. (2011). Inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in antidiabetic therapy. *Handb Exp Pharmacol*, 203, 127-146.
- Wauman, J., y Tavernier, J. (2012). Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci*, 17, 2771-2793.
- Wietlisbach, V., Marques-Vidal, P., Kuulasmaa, K., Karvanen, J., y Paccaud, F. (2011). The relation of body mass index and abdominal adiposity with dyslipidemia in 27 general populations of the WHO MONICA Project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23 (5): 432-442.
- Wilding, J. (2014). The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*.
- Williams, D. y Schwartz, M. (2011). Neuroanatomy of body weight control: lessons learned from leptin. *J Clin Invest*, 121 (6), 2152-2155.
- Ye, H., Charpin-El Hamri, G., Zwicky, K., Christen, M., Folcher, M. y Fussenegger, M. (2013). Pharmaceutically controlled designer circuit for the treatment of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 (1), 141-146.
- Zeyda, M., y Stulnig, T. (2009). Obesity, inflammation, and insulin resistance -a mini-review. *Geron-tology*, 55 (4), 379-386.