

12. Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas

A. San Miguel, B. Calvo, N. Alonso, R. Iglesias, M. A. Mazón

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

El nombre de leptina proviene del griego de la raíz *lentos* cuyo significado es “delgado”. En 1978, Coleman (1) y posteriormente Harvey y cols. (2) detectaron en estudios con animales parabióticos la presencia en sangre de una sustancia capaz de regular la cantidad de grasa corporal y el balance energético.

La leptina se describió por primera vez en 1994, en que Friedman (3, 4) clonó el gen OB en el ratón y su homólogo humano e identificó su producto proteico, la leptina. Es una hormona de 146 aminoácidos que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se separan antes de que la leptina pase a sangre. Tiene un peso molecular de 16 KD y estructura terciaria con un conjunto de cuatro hélices similar a las citoquinas clase I (Figura 1). Presenta un enlace disulfuro intercadena que está implicado en su actividad. La estructura de la leptina presenta gran similitud en las diversas especies, siendo el porcentaje de homología entre el hombre y el ratón de un 84%, y entre el hombre y la rata de un 83%.

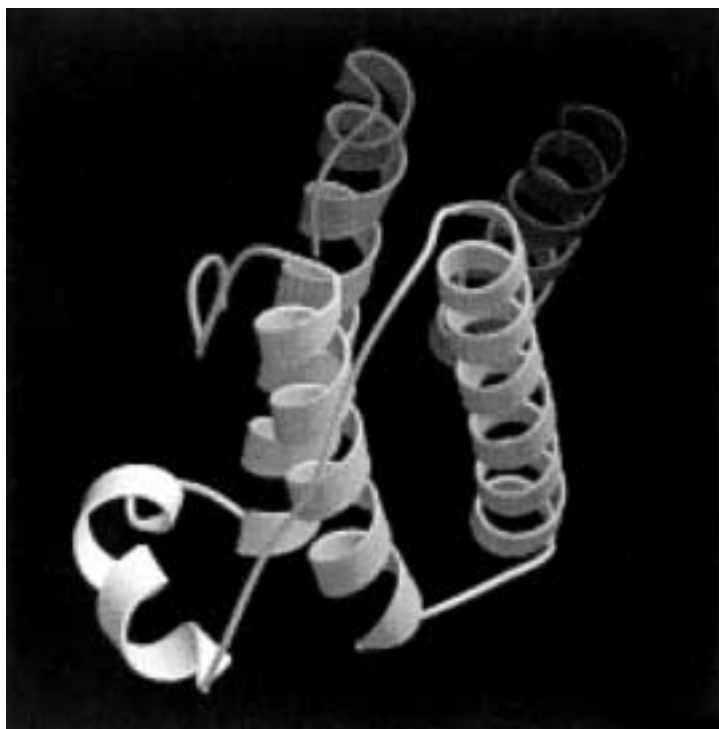


Figura 1. Estructura de la leptina, que posee un conjunto de cuatro hélices.

El gen OB de los humanos se localiza en el cromosoma 7q31-3 (5). Tiene más de 15.000 pares de bases y tres exones separados por dos intrones. En los exones 2 y 3 es donde se codifica la síntesis de la leptina.

En los ratones OB, las mutaciones en este gen provocan la ausencia de UNAM, que conduce a la ausencia de leptina o a la producción de una proteína no funcional, produciéndose disminución de la temperatura e hiperfagia (6). La administración de leptina recombinante les produce disminución del peso corporal y de la hiperfagia (7).

Las mutaciones en el gen OB humano son poco frecuentes y la mayoría de las personas obesas expresan leptina (8), presentando niveles en sangre superiores a los de no obesos, lo cual sugiere fenómenos de resistencia a su acción fisiológica (9).

En 1995, Tartaglia y cols. (10) identificaron el receptor de la leptina (OB-R). Existen varias isoformas del receptor de leptina y se encuentran distribuidos por casi todos los tejidos (21). Los receptores más largos (OB-R_b) predominan en el hipotálamo y sus funciones consisten en mediar las acciones de la leptina a nivel del SNC (Figura 2). Presentan los dominios extracelular, transmembranal e intracelular, lo que indica una posible función de transducción de la señal al interior de la célula. Las formas cortas (OB-R_a, OB-R_c, OB-R_d y OB-R_f) se localizan además de en el hipotálamo en tejidos como el cerebro, los riñones y los pulmones, entre otros. Carecen de dominio intracelular y sus funciones se han relacionado con el transporte y aclaración de la leptina y con la regulación del sistema inmune, entre otras. El receptor más pequeño, la isoforma OB-R_e, carece de dominio intracelular. Parece probable que este receptor, al ser una forma soluble, esté relacionado con el transporte de leptina en plasma y a través de la barrera hematoencefálica.

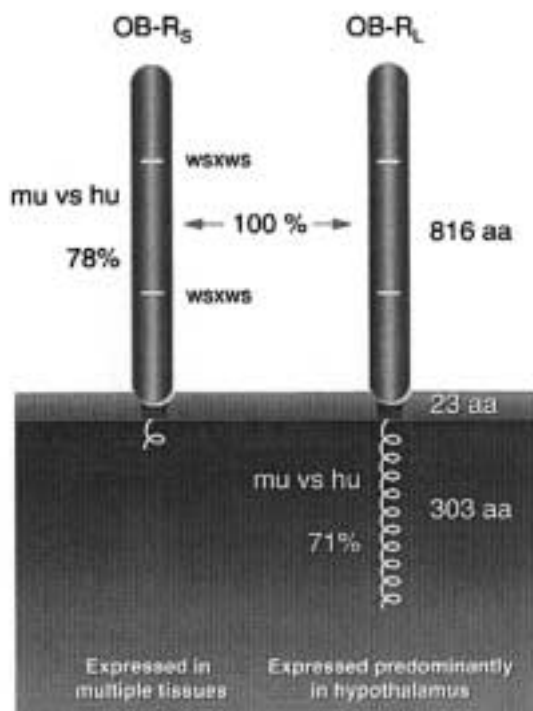


Figura 2. Esquema de las formas corta y larga del receptor de leptina (OB-R) (Tartaglia, 1997).

Existe una gran similitud en la estructura de los receptores humanos y de rata, presentando una homología del 71% para el dominio intracelular y un 78% para el extracelular (11).

En receptores en ratones se han encontrado numerosas mutaciones, afectando a casi todas las isoformas y provocando, por tanto, una fijación deficiente de leptina (12). En humanos, por el contrario, se han referido sólo mutaciones aisladas (13).

La unión de la leptina al receptor es un proceso en el que están implicadas las proteínas JAK (Janus Activated Kinasas) y STAT3 (Signal Transducer and Activators of Transcription) que estimulan la transcripción de los genes blanco-sensibles (Figura 3) (8).

En un principio, en los años siguientes a su descubrimiento, se pensó que el único tejido productor era el tejido adiposo. En la actualidad, se sabe que esta hormona es secretada a la sangre desde diversos orígenes, si bien el origen principal es el tejido adiposo. En dicho tejido la secreción se lleva a cabo a nivel subcutáneo, retroperitoneal y perilinfático, siendo mayor a nivel subcutáneo que visceral. En menor medida, es secretada por células estelares del hígado, estómago y placenta (14).

Las concentraciones de leptina en el organismo están condicionadas por el sexo, la edad, la ingesta calórica y el índice de masa corporal (IMC) (14-16). Para un mismo IMC la concentración sérica de leptina es de dos a tres veces superior en la mujer que en el hombre (17). Esto se explica debido a la mayor proporción de grasa subcutánea y a los estrógenos (18).

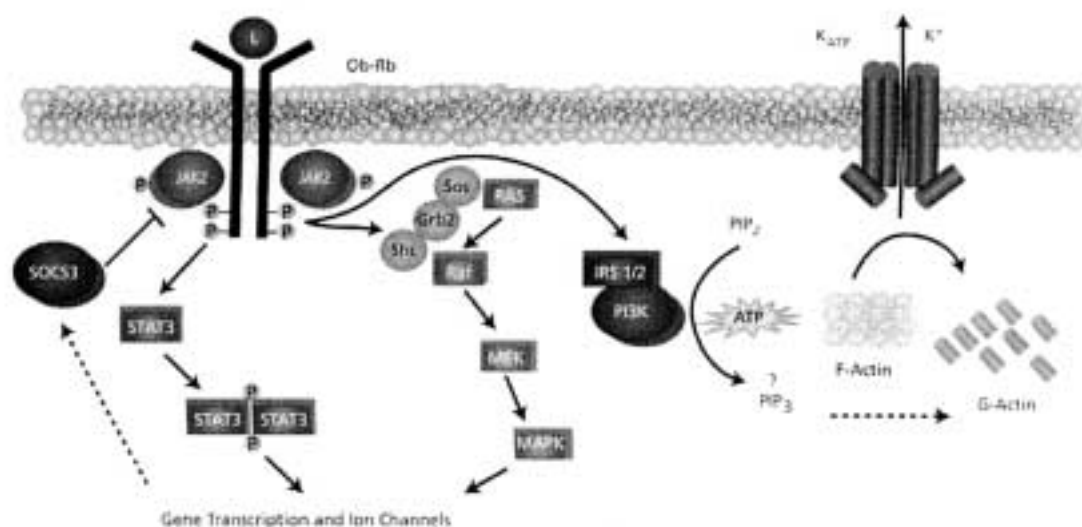


Figura 3. Rutas de señalización de receptores de Leptina (tomada de 8).

Los andrógenos, los ácidos grasos de cadena larga y las catecolaminas inhiben la síntesis de leptina, al contrario que los estrógenos, glucocorticoides e insulina que son reguladores positivos de la misma (15, 17, 19).

Desde el descubrimiento de la leptina hasta nuestros días, se ha confirmado que está implicada en importantes funciones fisiológicas, tanto del sistema nervioso central como de órganos periféricos.

La leptina una vez secretada a la circulación sistémica puede atravesar la barrera hematoencefálica y desencadenar procesos relacionados con la disminución de la ingesta, aumento del gasto energético y procesos metabólicos y neuroendocrinos. Asimismo, puede participar en otras funciones como la reproducción, adipogénesis e inmunidad entre otras (20).

El mecanismo de actuación de la leptina una vez secretada por los adipocitos es a través del sistema nervioso central, excitando los centros que regulan el depósito de grasa y originando una disminución en el mismo (21). Actúa como una señal aferente que envía el tejido adiposo a los centros nerviosos, al ligarse al receptor hipotalámico OB-R. Los efectos de la leptina en el hipotálamo están mediados en parte por la inhibición de la producción de neuropéptidos hipotalámicos, entre los que se incluyen el neuropéptido y (NPY). El NPY (22) es el factor orexígeno más potente, que actúa por un efecto antagonista sobre su receptor. Los resultados de la inhibición de este neuropéptido se traducen en una disminución de la ingesta y un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, lo que lleva al aumento del metabolismo basal y del gasto energético (23, 24).

Más potente aún que la señal antiobesidad o de depleción de los depósitos grasos es la señal de reacción de ayuno. La leptina provoca un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) de la urocortina y de la hormona concentradora de melanocitos (MCH) que tienen un efecto anorexígeno o de inhibición de la ingesta.

Aunque en un principio se relacionó obesidad con concentraciones bajas de leptina, sólo se han encontrado niveles inferiores a la normalidad en un 50% de la población obesa (25). Diversos estudios han comparado los niveles de leptina en persona obesas frente a personas con peso normal, concluyendo que las concentraciones de leptina aumentan de forma directamente proporcional al índice de masa corporal (20, 26). Esto hace sugerir que la resistencia a la leptina como causa de obesidad. Esta resistencia ya ha sido sugerida por Coleman (1) en los estudios iniciales en el ratón DB/DB (obeso y diabético), los cuales producen leptina pero tienen una insensibilidad hipotalámica a sus efectos.

En la población humana, si bien se han descrito casos de obesidad severa por ausencia de leptina, la inmensa mayoría de obesidad parece ser atribuida a resistencia a la misma. A consecuencia de esta resistencia puede explicarse el que los obesos presenten un apetito exagerado o hiperfagia, ya que a pesar de tener la leptina alta el cerebro no registra la información, produciendo una disminución de la respuesta (16). Entre las posibles causas de resistencia, se encuentran las mutaciones y alteraciones en los receptores (13), interferencia en la unión receptor (27) y leptina (28), alteraciones en el transporte hematoencefálico y en los plexos coroideos e hipersinsulinismo (29).

La leptina aumenta la secreción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Los niveles de leptina sanguínea están aumentados en la pubertad, que incrementan a medida que la pubertad avanza y se va desarrollando la madurez sexual (30, 31). La pubertad femenina comienza con un incremento de peso, y se ha sugerido que el aumento de grasa es necesario para el comienzo de la misma. Las adolescentes muy delgadas presentan un retraso en el inicio de la pubertad, por lo que se ha sugerido que la leptina es la señal que a través del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal informa al hipotálamo sobre la cantidad de masa grasa existente para el inicio de la pubertad. Existen diferencias de sexo que podrían ser atribuidas al efecto de los andrógenos y a que el aumento del índice de masa corporal en el sexo masculino se debe fundamentalmente al incremento de masa muscular y en el femenino del tejido adiposo (32).

La leptina tiene efecto de estimulación de la función gonadal, existiendo una relación entre el tejido adiposo y la función de reproducción. Esto podría explicar el hecho de que mujeres atléticas, con anorexia nerviosa u otro tipo de adelgazamiento, presenten amenorrea y reducción de fertilidad. En este tipo de situaciones los niveles de leptina circulante se encuentran disminuidos, actuando como indicador de que la reserva grasa no es la adecuada para la reproducción.

Por otra parte, podría resultar paradójico el hecho de que en las mujeres obesas en las cuales los niveles de leptina están aumentados existe mayor proporción de disfunción gonadal que en las mujeres de peso normal. Este hecho hace plantear una resistencia a la leptina a nivel central por mutación o interferencias en la unión a los receptores hipotalámicos o por alteraciones en el transporte a través de la barrera hematoencefálica.

La leptina es también secretada por el tejido placentario, siendo molecularmente igual a la secretada por los adipositos del tejido graso (33). Los niveles de leptina en suero materno están elevados durante la gestación. En líquido amniótico y cordón umbilical, también están elevados y parece que esta elevación está relacionada directamente proporcional al peso fetal (30).

Aunque los procesos referidos anteriormente y relacionados con la obesidad y la reproducción son con los que más se ha relacionado la leptina, existen otras acciones en las que también está implicada.

- Actúa sobre células endoteliales estimulando la angiogénesis. En algunos estudios se han relacionado pacientes diabéticos con retinopatía o problemas oculares con niveles más altos de leptina. Esto parece relacionarse con el hecho de que la leptina estimula la angiogénesis (34).
- Existe una posible implicación de la leptina en la regulación de la presión arterial. Parece que en los obesos el aumento de leptina a consecuencia de una mayor masa de tejido graso está relacionada con la aparición de la hipertensión a través de la estimulación simpática y efectos renales (35, 36).
- Participa en la respuesta inmune e inflamatoria, estimulando la producción de citoquinas y linfocitos T CD4+ (14).

- Está relacionada con el metabolismo lipídico y glucídico. Estimula la lipólisis e inhibe la lipogénesis a nivel de hígado y tejido adiposo (37). Inhibe y antagoniza la acción de la insulina y estimula la gluconeogénesis y glucogenolisis (37).
- A nivel del tiroides disminuye la producción de tiroxina regulando la termogénesis. En el estómago ejerce una acción citoprotectora sobre la mucosa gástrica y aumenta la secreción de bicarbonato. En el eje corticoadrenal inhibe la secreción de cortisol y hormona liberadora de corticotropina (CRH) (16). Asimismo, modula la secreción de la hormona de crecimiento.

La leptina, por tanto, es una proteína de 16 kD con una estructura terciaria de una citoquina que está altamente conservada entre las especies de mamíferos.

La leptina está codificada por el gen *ob* y se expresa predominantemente por adipocitos, si bien niveles bajos han sido detectados en el hipotálamo, pituitaria placenta músculo esquelético y epitelios gástrico y mamario bajo ciertas circunstancias. La leptina circula bien como forma libre o enlazada a proteínas de enlace específicas, la más abundante de las cuales es la producción extracelular soluble de la forma larga del receptor de leptina (Figura 4). La forma larga del receptor de leptina se expresa principalmente en el hipotálamo, pero los receptores de leptina han sido también identificados en células gonadotropas de la pituitaria anterior, endometrio, células de Leydig de los testículos y las células granulosas, teca e intersticial de ovario. La forma corta del receptor de leptina se expresa principalmente en los riñones y pulmones, y es responsable de la aclaración de leptina a partir de la circulación.

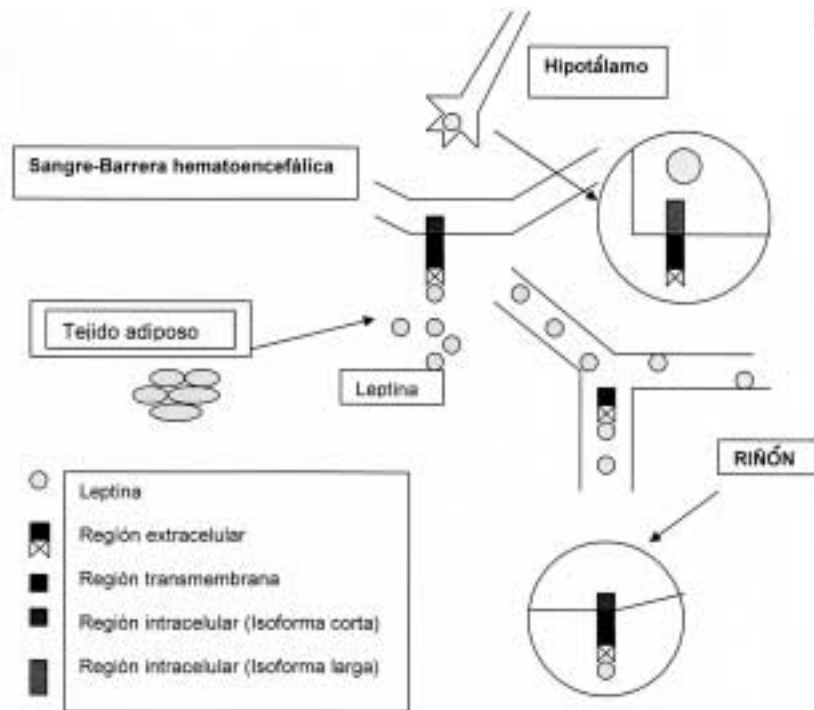


Figura 4. La leptina es secretada por el tejido adiposo en proporción de la masa de tejido adiposo. La leptina circula en el suero bien en forma libre o enlazada a proteínas enlazantes específicas, siendo más abundante la forma soluble del receptor de leptina. La leptina actúa enlazándose a la forma larga del receptor de leptina (principalmente en el hipotálamo pero también en los ovarios) y se aclara por la forma corta del receptor de leptina que se expresa principalmente en los riñones.

Durante los últimos años las investigaciones realizadas han indicado que la leptina desempeña un papel en muchos procesos fisiológicos diversos. Las primeras investigaciones mostraron que la leptina circulante transfiere al cerebro información en relación con la cantidad de energía acumulada en el tejido adiposo y de este modo altera la homeostasis de la energía. Más aún, la administración de leptina reduce la adiposidad y el peso corporal cuando se inyecta al ratón.

Posteriores investigaciones han demostrado que la leptina no sólo actúa como un mensajero señalando el estatus de energía al cerebro, sino que también están involucrados en otros procesos tales como la inflamación, la angiogénesis, la hematopoyesis, la disfunción inmune y la reproducción.

En contraste con el papel ejercido por la leptina en adolescentes y mujeres de bajo peso corporal, la obesidad avanzada suele asociarse con una frecuencia creciente de ciclos anovulatorios y un aumento del número de folículos atréticos. Estos hallazgos son consistentes con la acción inhibitoria directa de los niveles de leptina sobre la esteroidogénesis ovárica que conduce a la maduración folicular ineficaz. Ha sido propuesto que los niveles de leptina sérica de mujeres obesas pueden contribuir a la función reproductora mientras se mantienen en niveles fisiológicos pero pueden dar lugar a disfunción reproductora cuando se elevan a valores suprafisiológicos. La leptina regula la reproducción actuando a diferentes niveles del eje hipotalámico-pituitario-gonadal:

1. Un efecto central de niveles de leptina crecientes (es decir, los niveles fisiológicos de leptina señalan el comienzo de la primera menarquia, mientras que niveles de leptina suprafisiológicos están acompañados por resistencias a la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH).
2. Un efecto periférico (es decir, altos niveles de leptina, tienen un efecto inhibitorio sobre la función ovárica, conduciendo a la anovulación).

Factores nutricionales y hormonales afectan el metabolismo óseo; bajo peso corporal, edad tardía de comienzo de la menarquia e hipogonadismo son los factores de riesgo más importantes para la osteoporosis y fractura ósea.

La leptina puede tener un efecto indirecto sobre el metabolismo óseo vía su regulación por el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal y subsiguiente producción estrogénica, pero también pueden tener un efecto directo. Los receptores de leptina han sido encontrados en osteoblastos primarios, y la leptina se ha mostrado eficaz en aumentar el área superficial ósea en ratón ob/ob, indicando un efecto de la leptina sobre la deposición ósea periosteal.

En apoyo del papel de la leptina en promover la masa ósea está la observación de que los niveles de leptina fetales están negativamente correlacionados con los marcadores de resorción ósea. En estados amenorreicos debidos a ejercicio intenso, desórdenes en la alimentación o menopausia, un factor etiológico común que conduce a la pérdida ósea es la deficiencia estrogénica. Sin embargo, es razonable especular que la leptina puede desarrollar también un papel directo en el metabolismo óseo en estas condiciones y esperar que la realización de estudios involucrando administración de leptina exógena puedan proporcionar la necesaria evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coleman DL. Obesity and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetología* 1978; 14: 141-148.
2. Harris RB, Hervey E, Hervey GR. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obesity* 1987; 11: 275-283.
3. Halaas J, Gajiwala SK, Maffei M, *et al.* Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
4. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
5. Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H, Mori K, *et al.* Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 27728-27733.
6. Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A, *et al.* Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 43-48.
7. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, *et al.* Expression of OB mRNA and its encoded product in rodents: impact of nutrition and obesity. *J Clin Invest* 1995; 96: 1658-63.
8. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology* 2003; 44: 845-854.
9. Lonqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Med* 1995; 1: 950-953.
10. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 6093-6096.
11. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, *et al.* Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83:1263-1271.
12. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, *et al.* Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 84: 491-495.
13. Clement K, Vaisse C, Cabrol S, Pelloux V, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
14. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680.
15. Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 23-37.
16. Sabath EF. Leptina. *Rev Invest Clin* 2002; 54: 161-165.
17. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 293-311.

18. Casabiell X, Pineir V, Peino R, Lage M, Camina J, Gallego R. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: Dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2149-2155.
19. Carrascosa A, Yeste D. Leptina: una hormona del tejido adiposo. *Rev Chil* 1999; 26: 24-27.
20. Friedman J, Halaas J. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-769.
21. Licinio J, Mankoros C, Negrao AB, *et al.* Human Leptin levels and pulsatile and inversely related to pituitary - adrenal function. *Nature Med* 1997; 3: 575-579.
22. Stephens TW, Bashinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, *et al.* The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377: 530-534.
23. Mockus I. Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad. *Salud UIS* 2001; 33: 84-89.
24. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CHS. Leptin and reproduction. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 433-443.
25. Lönnqvist F, Nordfors L, Schalling M. Leptin and its potential role in human obesity. *J Intern Med* 1999; 245: 643-652.
26. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Ohhannesian JP, Marco CC, and Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
27. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: Toward and understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997; 46: 717-719.
28. Woods SC, Seeley SJ, Porte D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998; 280: 1378-1383.
29. Leyva F, Ghatei M, Proudter A, Aldis S, Stevenson J. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb* 1998; 18: 928-933.
30. Botella J. Leptina: su importancia en el reproducción. www.medynet.com/elmedico/documentos/obstetricia/nuevo/leptina.pdf.
31. Blum WP, Englaro P, Hanitsch S, *et al.* Plasma leptin levels in healthy children and adolescents; dependance on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage and testosterone. *J Clin Endocr Metab* 1997; 82: 2904-2910.
32. Ovies G, Verdeja OL, Santana F. Leptina y reproducción. *Rev Cubana Endocrinol* 1999; 10: 191-197.
33. Jiménez-Salas Z. Leptina y obesidad. *Rev Salud Pública y Nutrición* 2000; 1: 59-62.

34. Uckaya G, Ozata M, Bayraktar Z, Erten V. Is leptin associated with diabetic retinopathy? *Diabetes Care* 2000; 23: 371-376.
35. Mark A, Correia M, Morgan D, Shaffer R, Haynes W. Obesity - induced hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 537-541.
36. Ogawa Y, Masuzaki H, Aizawa M, *et al.* Blood pressure elevation in transgenic mice over expressing leptin, the obese gene product. *J Hypertens* 1998; 16: S7 (Abstract).
37. Hynes G, Janes P. Leptin and its role in lipid metabolism. *Curr Op Lipidol* 2001; 12: 321-327.
38. González-Barranco J. Leptina y obesidad. *Rev Invest Clín* 2000; 52 (2): 113-114.
39. Hukshorn KJ, Saris WH, Westerterp M. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (Peg-Ob) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4003-4009.
40. Heymsfield S, Greenberg A, Fujioka K, *et al.* Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575.