

Probable relación de leptina y estrés oxidativo en cerebro

David Calderón Guzmán¹, Ernestina Hernández García², Gerardo Barragán Mejía¹

RESUMEN

La leptina es un péptido hormonal producido por adipositos en el tejido adiposo y actúa sobre receptores en el cerebro para regular el peso corporal y depósitos de grasa, los cuales, en exceso inducen obesidad provocando un desorden metabólico multifactorial que hoy es considerado un problema de salud. En la presente revisión se muestran hallazgos importantes, los cuales indican que el sistema nervioso central (SNC) interviene en el control de la ingesta de alimento, y produce radicales libres como parte de su metabolismo, además de interactuar con el funcionamiento de la leptina. En base a esto, se sugiere que la leptina no puede ser consumida para disminuir el peso corporal en individuos obesos, siendo necesario llevar a cabo más estudios que justifiquen su uso.

Palabras clave: leptina, estrés oxidativo, obesidad, SNC.

RELATION OF LEPTINE AND OXIDATIVE STRESS IN BRAIN

ABSTRACT

The leptine is a hormonal peptide produced by the adiposities in the fatty tissue and acts on the receptors in the brain to regulate the corporal weight and the fat deposits, which, in excess induce the obesity causing a multifactor metabolic disorder that at the moment is considered a health problem. In the present revision are important findings, which indicate that Central Nervous System (CNS) takes part in the control of the food ingestion, and produces free radicals like part of their metabolism, besides interacting with the leptine.

This review suggests that leptine cannot be consumed to decrease the corporal weight in obese individuals, because it is necessary to carry out more studies than they justify his use.

Key words: leptine, oxidative stress, obesity, CNS.

L a leptina es un péptido hormonal producido por los adipositos en el tejido adiposo. Se deriva del griego *leptos* = delgada y posee un peso molecular de 16 KDA. El equipo de Friedman clonó exitosamente en diciembre de 1994 el gene OB en el ratón y su homólogo humano, e identificó su producto protéico: la hormona leptina¹. Este péptido actúa sobre los receptores en el cerebro para regular el peso corporal y los depósitos de grasa, los cuales, en exceso inducen la obesidad, que actualmente es considerada un problema nacional de salud, aunque no se conoce el mecanismo de acción². La obesidad se considera como un exceso de grasa corporal que por lo general, y no siempre, se ve acompañada por un incremento del peso del cuerpo. Esta se caracteriza por el exceso de grasa en el organismo y se presenta cuando el índice de masa corporal (IMC) en el adulto es mayor de 25 unidades³.

La obesidad puede ser descrita como el síndrome del nuevo mundo. Su prevalencia está en continuo aumento en grupos de todas las edades de muchos

Recibido: 8 julio 2008. Aceptado: 8 septiembre 2008.

¹Laboratorio de Neuroquímica. Instituto Nacional de Pediatría (INP). Secretaría de Salud (SSA). México. ²Laboratorio de Farmacología. INP. SSA. México. Correspondencia: David Calderón Guzmán. Torre de Investigación “Dr. Joaquín Cravioto”. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Iman No.1, Col. Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán. 04530 México D.F. Email: solodavid2001@yahoo.com.mx

países en el mundo⁴, y México no es la excepción. Estudios recién en población adulta de México, muestran que la frecuencia de sobrepeso es de 39.4% y de obesidad 26.1%. Las mujeres presentan mayor frecuencia de obesidad (30.9%) con respecto a hombres (21.2%), y en el parámetro de sobrepeso, los hombres se encuentran por encima de las mujeres con una diferencia porcentual importante⁵.

En condiciones normales cuando se produce un aumento de grasa en el organismo, la leptina actúa sobre el hipotálamo para disminuir el apetito y aumentar el metabolismo basal. En las personas obesas aumenta la secreción de leptina llegando a alcanzarse valores cuatro veces mayor que en los no obesos, lo cual refleja un estado de resistencia a la leptina⁶, que se caracteriza por pérdida del balance energético a pesar de tener una mayor concentración de leptina tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo. Esta resistencia se ha explicado con base en la saturación del sistema de transporte hematoencefálico de la leptina o bien en alteraciones en los receptores, a pesar de que existen enormes perspectivas de llegar a utilizar leptina endógena para el tratamiento de la obesidad. Por otra parte, estudios realizados por Pannacciulli, *et al*⁷, Sugieren que la presencia de leptina está directamente relacionada con la cantidad de materia gris contenida en el cerebro de sujetos obesos, y esta puede ser la causa de las anormalidades morfológicas encontradas en el mismo.

Anteriormente se consideraba a la persona con sobrepeso como una persona que gozaba de buena salud; sin embargo, ahora se sabe que la obesidad tiene múltiples consecuencias en la salud, y acorta la expectativa de vida⁵, además de estar implicada como un factor de riesgo asociado a las enfermedades neurodegenerativas⁸, las cuales son inducidas principalmente por la presencia de radicales libres (RL) en el SNC, que por su elevado consumo de oxígeno y enriquecimiento de ácidos grasos poli-insaturados en sus membranas, es susceptible al daño oxidativo, inducido por excesiva producción de especies reactivas del oxígeno, implicados en procesos patofisiológicos⁹, en los cuales, la leptina puede jugar importante función, aunque se desconoce su mecanismo de acción¹⁰.

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. Se ha sugerido que la obesidad se produce porque con ciertas concentraciones de leptina su sistema de transporte hematoencefálico se satura o

porque se desarrolla una alteración en sus receptores en el plexo coroideo¹¹.

La leptina viaja por la sangre y sus niveles plasmáticos se correlacionan con la relación de masa/grasa total. Este péptido es secretado por los adipocitos u otras células hacia el torrente sanguíneo y puede atravesar la barrera hematoencefálica en donde desencadenan mecanismos relacionados con la inhibición de la ingesta, la activación del gasto energético, la regulación de diversos procesos metabólicos y funciones neuroendocrinas¹¹, y pudiera existir alguna interacción con algunos neurotransmisores del sistema serotoninérgico, que es clave para el tratamiento de la obesidad¹², entre estos se encuentra a la melatonina, que ha sido utilizada para controlar el aumento de peso corporal en animales obesos¹³, aunque no se conoce su mecanismo de acción.

Por otra parte, el uso de leptina por vía intraperitoneal para combatir el daño neuronal por isquemia inducida, demuestra que es un excelente candidato de neuroprotección para combatir la isquemia en animales como lo sugieren algunos estudios realizados por Zhang, *et al*¹⁴.

En la población en general existe una gran variación en la concentración de leptina lo que sugiere una modulación multifactorial de su secreción, y otro factor que determina los valores de leptina, es el sexo, pues las mujeres presentan niveles más altos que los hombres, incluso después de ajustar los valores de acuerdo con el IMC, porcentaje de grasa corporal, grosor de los pliegues de la piel y edad¹¹. La leptina puede estimular la acción de diversos agentes anorexígenos y al mismo tiempo antagonizar el efecto orexígeno de otros compuestos regulando neuropéptidos relacionados con el apetito, aunque no se conoce su mecanismo de acción¹⁵. Actúa regulando la secreción de la hormona de crecimiento (GH) y el NO en la pituitaria¹⁶, y sobre los receptores hipotalámicos estimulando la liberación del factor hipotalámico regulador de la secreción de gonadotropinas hipofisiarias (LHRH), dando inicio a la liberación de las gonadotropinas hipofisiarias, hormona folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), las cuales estimulan la secreción de esteroides gonadales que conducen al desarrollo del aparato reproductor e inducción de la pubertad¹⁷.

Defectos genéticos que implican la ausencia de leptina en ratones y humanos, determinan la aparición temprana de obesidad mórbida, que puede ser revertida con la administración de dicha proteína hormonal. En humanos, si bien recién se describieron casos de obesidad severa por ausencia de leptina, este modelo

de leptinorresistencia sería ampliamente predominante, quizás por defectos a nivel del receptor, pues su estructura es muy similar en las distintas especies, y la leptina humana presenta una homología del 84% con el ratón y 83% con la rata¹⁸, sugiriendo que estos animales pueden ofrecer modelos animales apropiados para realizar experimentos que pueden ser extrapolados a los humanos.

La capacidad de transporte de la leptina es más baja en los obesos y puede producir un mecanismo de resistencia a la leptina, por lo que quizás la administración exógena de leptina como tratamiento de obesidad sería inefectiva si los receptores están saturados¹⁹. La molécula de leptina contiene un enlace disulfuro intercadena, que es necesario para su actividad biológica, y acaso también porque a partir de este enlace forma los grupos SH sobre las proteínas de la membrana, los que actúan como agentes reductores sobre el cobre intracelular²⁰, alterando el metabolismo de la célula.

El creciente conocimiento de esta hormona abre nuevas perspectivas en el difícil campo terapéutico de la obesidad. Sin embargo; la hiperleptinemia está asociada con el estrés oxidativo y la inactivación del óxido nítrico (NO), mediante la disminución de la actividad de la óxido nítrico sintasa (NOS)²¹. El NO se produce en el cerebro y es el radical más abundante libre en el cuerpo²², su producción excesiva induce muerte celular²³, este radical altera el metabolismo del glutatión (GSH), y el mecanismo propuesto es que el óxido nítrico sintasa (NOS) estimula la producción de NO interactuando con la L-nitro-arginina. El aminoácido L-arginina, que posee un oxígeno molecular (O_2) forma el compuesto intermediario inestable N-hidroxi-L-arginina, el cual es transformado a L-citrulina, proceso que requiere la transformación de NADPH a NADP⁺, NO, y depende de la presencia de O₂ en el sitio de acción²⁴. El NO producido también reacciona con el GSH intracelular formando S-nitroso-glutatión (GNSO), el cual depende de la presencia del oxígeno endógeno²⁵. Esta interacción es consecuencia del catabolismo del NO, que requiere al GSH para su difusión celular.

Por otra parte, el NO tiene una función en la hiperfagia, pudiendo ser el mediador fisiológico adecuado para controlar mecanismos de conducta alimenticia²⁶, debido a que la estimulación de NO a partir de L-arginina incrementa la ingesta de alimento en ratones y puede controlar el efecto presináptico de la leptina²⁷. En base a lo anterior, se sugiere que la leptina y el SNC tienen importante comunicación y son los encargados de regular la ingesta de alimentos

y acumulación de grasa, pero inducen la presencia de radicales libres (RL) endógenos, y no se conoce su mecanismo de acción, es por ello que es indispensable hacer más estudios antes de proponer consumir leptina para controlar el peso corporal en sujetos humanos obesos.

REFERENCIAS

1. Pisabarro R. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo (primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1999; 15: 43-8.
2. The Merck Index, Thirteenth Edition. Merck and Co., Inc. New Jersey, USA. 2001.
3. Taylor RW, Keil D, Gold EJ, Williams SM, Goulding A. Body mass index, waist girth and waist-to-hip ratio as indexes of total and regional adiposity in women: evaluation using receiver operating characteristic curves. *Ame J Clin Nutr* 1998;67:44-9.
4. Nammi S, Koka S, Chinnala K, Boini K. Obesity: An overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J* 2004; 3(3):1-8.
5. Encuesta Nacional de Salud 2000. Obesidad en adultos derechohabientes del IMSS. *Rev Med IMSS* 2004;42(3):239-45.
6. Ovies G. Leptina y reproducción. *Rev Cubana Endocrinol* 1999; 10(3):191-7.
7. Pannacciulli N, Le DS, Chen K, Reiman EM, Krakoff J. Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2007; 412(3):248-53.
8. Sriram K, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP. Obesity exacerbates chemically induced neurodegeneration. *Neuroscience* 2001; 115(4):1335-46.
9. Coyle JT, Puttfarcken P. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science* 1993; 262:689-695.
10. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord* 2006; 90(1):21-7.
11. Carrascosa A, Yeste D. Leptina: una hormona del tejido adiposo. *Rev Chil 1999*; 26 (1).
12. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expresión and use for the treatment of obesity. *Drugs* 2007; 67(1):27-55.
13. Prunet MB, Desbazeille M, Bros A, Louche K, Delagrange P, Renard P, et al. Melatonin reduces body weight gain in sprague dawley rats with diet-induced obesity. *Endocrinology* 2003; 144(12):5347-52.
14. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke* 2007; 38(2):2329-36.
15. Stanley GB, Magdalán W, Seirafi A, Nguyen MM, Leibowitz SF. Evidence for neuropeptide Y mediation of eating produced by food deprivation and for a variant of the Y1 receptor mediating this peptide's effect. *Peptides* 1992;13:581-7.
16. Baratta M, Saleri R, Mainardi GL, Valle D, Giustina A, Tamanini C. Leptin regulates GH gene expresión and secretion and nitric oxide production in pig pituitary cells. *Endocrinology* 2002; 143:551-7.
17. Yu W, Walczewska A, Karanth S, McCann S. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and leptin-induced LH release from the pituitary gland.

- Endocrinology* 1997; 138(11):5055-8.
18. Simón E, Del Barrio, A.S. Leptina y Obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (Supl. 1): 53-64.
 19. Caro JF. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *The Lancet* 1996; 348:159-61.
 20. Gutteridge MC, Halliwell B. The measurement and mechanism of lipid peroxidation in biological systems. *Trends Biochem Sci* 1990;15:129-35.
 21. Beltowski J, Wójcicka G, Marciniak A, Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Science* 2004; 74:2987-3000.
 22. Evereklioglu H, Er S, Doganay M, Cekmen Y, Turkoz B. Nitric oxide and lipid peroxidation are increased and associated with decreased antioxidant enzyme activities in patients with age-related macular degeneration. *Documenta Ophthalmologica* 2003; 106:129-36.
 23. Lee D, Son LJ, Kim YS, Kim H, Kim SY. Excessive production of nitric oxide induces the neuronal cell death in lipopolysaccharide-treated rat hippocampal slice culture. *Neurosci Let* 2003; 349:33-6.
 24. Pagliaro P. Differential biological effects of products of nitric oxide (NO) synthase: it is not enough to say NO. *Life Sci* 2003; 73:2137-49.
 25. Hogg N, Singh RJ, Kalyanaraman B. The role of glutathione in the transport and catabolism of nitric oxide. *FEBS Let* 1996; 382:223-8.
 26. KA Stricker, B Beck, C Burlet. Nitric oxide mediates hyperphagia of obese Zucker rats: relation to specific changes in the microstructure of feeding behavior. *Life Science* 1996; 58(1):9-15.
 27. Canabal D, Song Z, Potian J, Beuve A, McArdle J, Routh V. Glucose, insulin, and leptin signaling pathways modulate nitric oxide synthesis in glucosa-inhibited neurons in the ventromedial hypothalamus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292:1418-28.