

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2

Julio César Almanza-Pérez,^a Gerardo Blancas-Flores,^{a,b} Rebeca García-Macedo,^a Francisco Javier Alarcón-Aguilar^b y Miguel Cruz^{a*}

^aUnidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México
^bLaboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, México D.F., México

— Recibido en su versión modificada: 30 de mayo de 2008

— Aceptado: 30 de mayo de 2008

RESUMEN

En los últimos años, el número de pacientes con alteraciones metabólicas, tales como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, etcétera, se ha incrementado. El aumento en el peso corporal, resultante de los factores genéticos, ambientales y nutricionales, tiene un papel muy importante en el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas. En 1994 se describió al gen de la obesidad (ob) que codifica para la proteína leptina, molécula importante en la regulación del peso corporal. La ganancia en el peso normalmente correlaciona con un incremento de la proteína leptina, generándose a largo plazo un estado de resistencia a la misma. Además de esta relación con la obesidad, la leptina también se ha asociado con la diabetes mellitus tipo 2 y con la resistencia a la insulina, característica principal de esta patología. La leptina también se ha relacionado con otras enfermedades tales como cáncer, trastornos psicológicos y sexuales, entre otros. En este trabajo se analizan algunos aspectos bioquímicos y moleculares relacionados con la fisiología de la leptina; se hace énfasis en las consecuencias patológicas que causan su desregulación en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave:
Leptina, gen ob, adipocinas, tejido adiposo, obesidad, diabetes

SUMMARY

The number of patients with metabolic disorders, obesity, type 2 diabetes and hypertension is increasing worldwide. The increase in body weight as a consequence of genetic, environmental, and nutritional factors contributes to these disorders, playing a significant role in their disease course. In 1994 the obesity gene (ob) which encodes a protein named leptin, considered an important molecule in regulation of body weight, was described. Body weight gain has been generally correlated with high plasma levels of leptin, generating a state of leptin-resistance. Because of its association with obesity, leptin has also been connected with type 2 diabetes and insulin-resistance, an essential characteristic of this disease. Leptin has also been linked with other disorders such as dyslipidaemia, and cardiovascular disease (conditions that together are known as metabolic syndrome), as well as cancer, psychological deficits, sexual dysfunction, etc. We describe some important biochemical and molecular aspects associated with the physiology of leptin, emphasizing the pathological consequences associated with obesity and diabetes.

Key words:

Leptin, ob gen, adipokines, adipose tissue, obesity, diabetes

Introducción

Desde hace poco más de medio siglo se tiene conocimiento sobre la existencia de diversos mecanismos fisiológicos que intervienen en la regulación homeostática del peso corporal.¹ En la actualidad se reconoce que el tejido adiposo, además de servir para el almacenamiento de grasa, participa en múltiples funciones celulares importantes. El tejido adiposo blanco secreta varias moléculas llamadas adipocinas, primordiales en la homeostasis de diversos procesos fisiológicos, como la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la regulación energética y la

regulación de la presión sanguínea. Dichas citocinas son factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF α), adiponectina, resistina, interleucina (IL) 6, IL1B, IL8, IL10, IL15, leptina, angiotensinógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno o PAI-1, entre otras.²⁻⁶

La leptina es una de las adipocinas sintetizada y secretada casi exclusivamente por el tejido adiposo y la cantidad liberada es directamente proporcional a la masa del tejido adiposo; algunas células inmunocompetentes y endoteliales también secretan leptina, aunque en menor proporción.^{7,8} La leptina es un péptido que circula en la sangre y actúa en el sistema nervioso central, regulando parte de la conducta

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Miguel Cruz. Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, Hospital de Especialidades, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5761 2358. Fax: (55) 5627 6914. Correo electrónico: mcruz1@yahoo.com

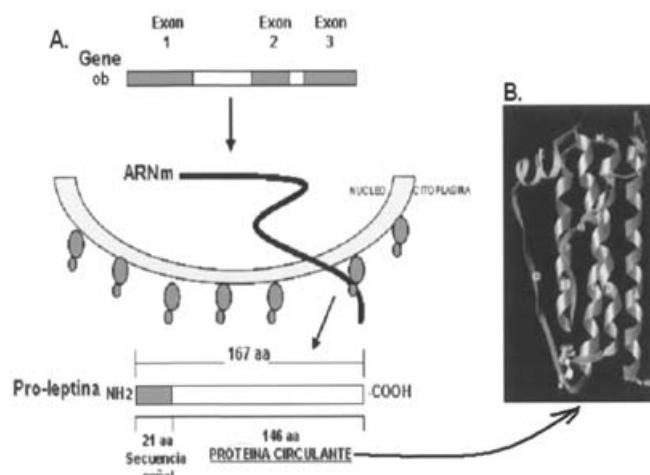


Figura 1. A) Representación esquemática del gen de leptina, compuesto por tres exones y dos intrones, que da origen a una proteína proleptina integrada por 167 residuos de aminoácidos y una proteína circulante madura de 146 aminoácidos. B) Estructura tridimensional de la proteína leptina en su forma circulante, compuesta por cinco cadenas principales en forma de hélice.

alimenticia y el balance de la energía. Se sabe que es secretada como respuesta a la alimentación para suprimir el apetito a través de una acción hipotalámica.⁸ En modelos animales se ha observado que cuando se tiene una dieta alta en grasa se presenta hiperleptinemia, generando una obstrucción funcional de la hormona que recibe el nombre de bloqueo leptinérgico, que culmina en resistencia a la leptina, mayor consumo de alimento y desarrollo de obesidad.⁹ La obesidad en los humanos presenta un fenómeno similar al descrito, ya que se produce un estado patológico conocido como resistencia a la leptina, donde se pierde cierta sensibilidad a las funciones ejercidas por la misma, agravando el padecimiento de la obesidad y aumentando el riesgo para presentar otras enfermedades metabólicas.⁹

En el presente trabajo se analizan las características moleculares de la leptina, así como sus implicaciones funcionales y metabólicas en el desarrollo de algunas patologías metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico, tales como obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2. Cabe aclarar que la leptina no solo tiene relación con el síndrome metabólico, sino también con varios otros procesos patológicos como cáncer, trastornos psicológicos, sexuales, entre otros. Un comentario adicional también es presentado acerca de la importancia en investigación de los modelos experimentales, que han sido y seguirán siendo de gran utilidad en el estudio de la leptina.

Descripción molecular de leptina

La proteína madura comprende una secuencia de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos, tiene un peso molecular de 16 kD y presenta una estructura terciaria similar a la de las citocinas clásicas de hélice larga, como la

IL2. Una de las características fundamentales para su funcionamiento es la presencia de puentes disulfuro. La leptina humana tiene una homología de aproximadamente 84% con la de ratón y 83% con la de rata.

El gen que codifica a la proteína se denomina *ob* y fue descubierto por clonación posicional, que reveló un transcripto de ácido ribonucleico de tipo mensajero (ARNm) de 4.5 kilobases (kb) altamente conservado. El gen *ob* humano se localiza en el cromosoma 7 y el del ratón en el cromosoma 6, ambos en la región 31.3 del brazo q.¹⁰ El gen *ob* consta de 650 kb y consiste de tres exones separados por dos intrones; la región codificadora de la proteína se localiza en el exón 2 y 3 (Figura 1). Se han identificado varios elementos reguladores, como el AMP y elementos de respuesta a glucocorticoides, la proteína unida a incrementadores CCAAT de tipo alfa (C/EBP α) y sitios de unión a proteínas específicas de tipo 1 (SP1).¹¹

Regulación de la leptina

Regulación transcripcional

Para entender la regulación de la leptina es necesario conocer cómo los factores ambientales (tipo de alimentación y sedentarismo) y genéticos contribuyen a la variabilidad en los niveles plasmáticos y en la expresión del ARNm de la proteína. La expresión del gen está básicamente restringida al tejido adiposo y sus niveles están íntimamente relacionados con el almacenamiento de triglicéridos y con la masa del tejido adiposo. Dichos aspectos son importantes para definir el mecanismo molecular de la expresión del gen en el adipocito. La expresión del gen de la leptina es regulada negativamente por el receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo gamma (PPAR γ) y positivamente por C/EBP α . Ambos actúan como factores de transcripción que se encargan del control de la diferenciación del adipocito. La expresión del gen *ob* es inducida por C/EBP α ,¹² mientras que PPAR γ , además de regular la diferenciación del adipocito, también dirige una respuesta sistémica que consiste en un decremento en los niveles de leptina y, a su vez, en el consumo de alimento, que servirá de sustrato para el almacenamiento de grasa en los adipocitos.¹³ Esto lo logra a través de las interacciones cerebrales que ejerce leptina sobre diferentes moléculas en el hipotálamo. Tales moléculas son de tipo anorexigénicas derivadas de células secretoras de proopiomelanocortina (POMC) y neuronas que liberan transcritos reguladores de cocaína y anfetaminas (CART), así como moléculas orexigénicas encabezadas por el neuropéptido Y (NPY) y la proteína liberadora agouti (AgRP).¹⁴

En relación con su distribución tisular, a los 60 y 180 minutos después del consumo de alimento, la mayor concentración de leptina está presente en el intestino, mientras que el hígado, riñón, estómago y pulmón tienen cuatro veces menos y es poco abundante en la piel, músculo, corazón y cerebro.¹⁵ En el cuadro I se enlistan algunos de los reguladores más importantes para la leptina en el tejido adiposo. La expresión de la leptina en el tejido adiposo es estimulada

Cuadro I. Reguladores de leptina en el tejido adiposo

Incremento	Decremento
Sobrealimentación (Ahima, 2005; Bray, 2000)	Ayuno (Frühebeck 2006)
Insulina (Frühebeck, 2006; Bray 2000)	Estimulación de receptores β -adrenérgicos (Wauters et al.,2000; Ceddia et al., 2000)
Glucocorticoides (Frühebeck, 2006; Ziotopoulou et al., 2000;)	Andrógenos (Ziotopoulou et al., 2000)
Citocinas (TNF α , IL-1) (Ahima, 2005; Sánchez-Muñoz et al., 2005)	

principalmente con el consumo de alimentos y disminuye durante el ayuno, así como en la diabetes. La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos son los reguladores positivos de la síntesis de leptina; mientras que las catecolaminas (a través de sus receptores β_3 adrenérgicos), los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga, inhiben la síntesis de la proteína.

Receptor de leptina

En los primeros ensayos de aislamiento del receptor de leptina se aisló del plexo coroideo de ratón, denominándolo Ob-R. Se han descrito al menos seis isoformas de las variantes del ARNm del gen que codifica para el receptor de leptina Ob-R;^{16,17} todas comparten un dominio extracelular idéntico localizado en el extremo aminoterminal, donde se encuentra el sitio de unión con la leptina y difieren en su porción carboxilo-terminal (Figura 2). Cinco de las seis isoformas (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Rf) poseen dominios transmembranales, pero solo Ob-Rb contiene el segmento intracelular necesario para la activación de las cinasas, llamada región Box 2, que permite la activación de Janus cinasa (JAK).¹⁶ Además de la existencia de receptores

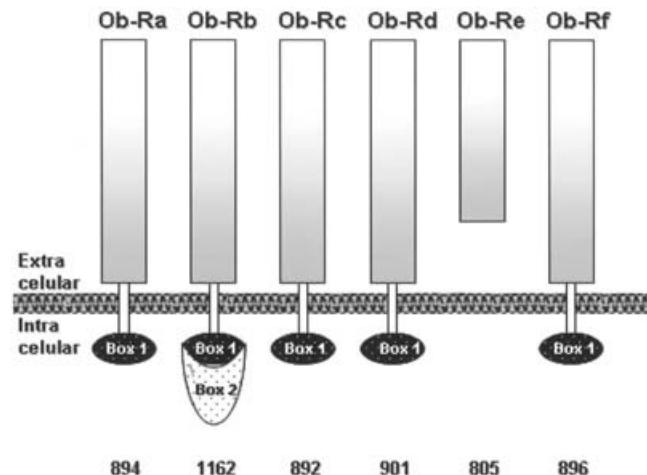


Figura 2. Representación esquemática de la estructura general de los diferentes receptores para leptina. Las regiones de alta homología están representadas por Box 1. En la parte inferior se muestra el número de residuos de aminoácidos para cada receptor. Asimismo, se muestra otra secuencia característica del receptor más conocido Ob-Rb, la región Box 2.

Ob de dominio intracelular en el plexo coroideo, también se han encontrado receptores en regiones hipotalámicas tales como el núcleo arcuato, paraventricular y ventromedial, implicadas en la regulación del balance energético.^{18,19}

implicadas en la regulación del balance energético.

La leptina se une a los receptores de los plexos coroideos para ejercer su acción, siendo transportada a través del líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera hematoencefálica y se propicia su unión a las diferentes regiones del sistema nervioso central, en donde existen receptores específicos.²⁰

Mecanismo de señalización de la leptina

La señalización intracelular originada por la unión de leptina al receptor Ob-Rb está asociada con el sistema JAK-STAT (*signal transducers and activators of transcription*), al igual que la originada por IL6 y todos los receptores de clase I (Figura 3).²¹ Las JAK son una familia de tirosina cinasas intracelulares que presentan dos sitios activos y son activadas principalmente por receptores de tipo citocina. Ob-Rb activa de manera preferencial a JAK2^{14,22} e induce la autofosforilación del complejo Lep-Rb-JAK2. Este evento da inicio a

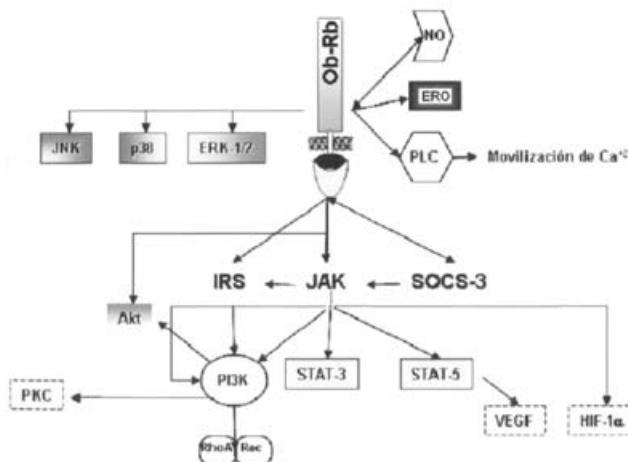


Figura 3. Vías de señalización activadas y reguladas por leptina al unirse a su receptor de tipo Rb. Se muestra la activación de tres moléculas: IRS (sustrato receptor de insulina), JAK (cinasas activadoras de Jun) y SOCS3 (supresor de señalización de citocinas). A partir de ese punto participan una serie de moléculas como *signal transducers and activators of transcription* (STATs), fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3-K), y proteína cinasa C (PKC), incidiendo sobre otros factores o retroalimentando el ciclo.

una cascada de fosforilaciones que involucra diversos sistemas enzimáticos; entre ellas está JAK2, que como todas las tirosina cinasas, fosforila a las proteínas con dominios SH₂. Estas proteínas pertenecen a tres familias diferentes: la primera está constituida por las proteínas ERK (*extracellular-signal regulated kinase*); la segunda comprende las proteínas STAT3, que una vez fosforiladas son translocadas al núcleo, donde funcionan como reguladoras transcripcionales; el tercer grupo está asociado al sistema Lep-Rb-JAK2 e incluye las IRS (*insulin receptor substrate*), pertenecientes a su vez al grupo de proteínas acopladoras (*docking proteins*).^{22,23} Una vez que la leptina se une a su receptor se produce un cambio conformacional debido a la activación de las JAKs; esta activación es generada por la transfosforilación y una subsecuente fosforilación en residuos de tirosina en la región citoplasmática del receptor de leptina. La fosforilación en la tirosina 1138 del receptor es seguida por una asociación de las proteínas STAT. La fosforilación de STAT culmina con la disociación del receptor y la translocación al núcleo para regular la expresión de genes diana, como es el gen *ob*.^{14,24}

Las proteínas IRS, aunque no poseen actividad enzimática, pueden ser fosforiladas por varios sistemas de tirosina cinasas, entre los que se incluyen los asociados a receptores de insulina y algunos receptores de citocinas. Las IRS están relacionadas con la activación de la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3-K). Esta enzima actúa sobre la fosforilación de fosfolípidos de la membrana plasmática con la finalidad de permitir la síntesis de inositol trifosfato (IP3), conocido mediador de la liberación de calcio a partir de los depósitos intracelulares.²⁵ Asimismo, PI3-K activa a la proteína cinasa C (PKC), importante en diversas vías de señalización como la de los polioles, las hexosas y la formación de productos de glucosilación avanzada (AGEs).

Se ha demostrado que estas vías de señalización están alteradas en diversos trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2. Además, se ha probado que la activación de Ob-Rb también puede conducir a la estimulación de la vía de señalización Ras-MAPK en varios tipos celulares.^{14,26}

Funciones de la leptina

Una de las funciones más estudiadas de la leptina es la regulación, en el hipotálamo, del peso corporal. Como ya se mencionó, el receptor de leptina de tipo Ob-Rb se expresa ampliamente en las neuronas de varios núcleos hipotalámicos, y todos estos núcleos están relacionados con la regulación de la ingesta de alimento y el balance energético.²⁷ En la figura 4 se observa el circuito hipotalámico y la acción de la leptina después de la ingestión de alimento. Este circuito tiene una regulación negativa a través del NPY y AgRP,^{28,29} y regulación positiva a través de células secretoras de POMC y neuronas que liberan CART.³⁰⁻³² La señalización positiva ocurre en el núcleo paraventricular y la inhibición en el hipotálamo lateral. Una perfecta homeostasis entre estos dos sistemas provoca que el efecto final de la leptina sea disminución de los niveles de insulina, glucosa y lípidos,

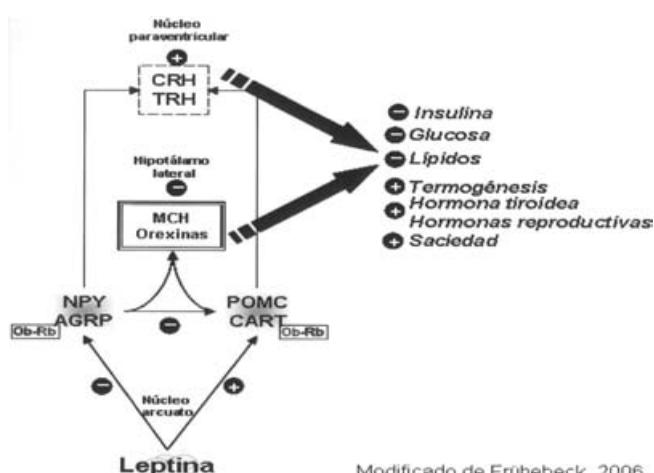
aumento de la saciedad, de la termogénesis y de algunas hormonas como las tiroideas y las reproductivas.¹⁴

Estados metabólicos alterados relacionados con la leptina

Al descubrimiento de los genes de la leptina, también llamado gen de la obesidad, y su receptor (gen *db*), se pensó que se habían descubierto los puntos clave para el control del peso corporal.³³ Asimismo, se observó que la administración de leptina produce pérdida de peso en ratones,³⁴ lo cual representó un hecho sobresaliente que llamó la atención de la industria farmacéutica para el desarrollo de terapias para el control del peso corporal por medio de la administración exógena de esta adipocina. Desafortunadamente, dichos efectos no se pudieron demostrar en personas, ya que la administración de leptina genera diferentes respuestas en los individuos: en algunos produce pérdida de peso, en otros genera efectos adversos o no origina ningún cambio.^{33,34} A la par se descubrieron también diferentes asociaciones de esta citocina con diversas enfermedades, especialmente del metabolismo, que se describen a continuación.

Participación de la leptina en la obesidad

La obesidad es una enfermedad muy común en sociedades industrializadas y su crecimiento es acelerado; su etiología



Modificado de Frühbeck, 2006

Figura 4. Circuito cerebral a nivel hipotalámico de leptina, y efectos que desencadena al unirse a su receptor en cada región del cerebro. Una vez unido a su receptor, leptina inhibe a NPY (neuropéptido Y) y AGRP (proteína liberadora agouti), con esto se activa POMC (propiomelanocortina) y CART (transcritor regulador de anfetaminas); estos cuatro factores tienen efecto sobre MCH (hormona concentradora de melanina) y las orexinas, a nivel del hipotálamo lateral y sobre CRH (hormona liberadora de corticotropina) y TRH (hormona liberadora de tirotropina), a nivel de núcleo paraventricular. Esta regulación iniciada por la leptina causa disminución en la insulina, glucosa, lípidos, así como incremento de las hormonas tiroideas y reproductivas, estimulando la termogénesis y la saciedad.

es compleja y es el resultado de la combinación del efecto de genes, medio ambiente, estilo de vida y la interacción entre éstos.³⁵⁻³⁸ La obesidad es definida como un incremento en la grasa corporal, aunque en muchos estudios, la obesidad es definida con base en medidas antropométricas, talla, peso y medición de cintura. La adiposidad, que es la fracción total de la masa corporal compuesta por el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo, se encuentra estrechamente correlacionada con parámetros fisiológicos importantes como la presión sanguínea, la sensibilidad a la insulina, los niveles de triglicéridos y las concentraciones de leptina.³⁹

Se ha asociado a la obesidad con condiciones médicas que pueden causar la muerte prematura, artritis, defectos al nacimiento, varios tipos de cáncer, infertilidad, insuficiencia respiratoria, pancreatitis, diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión.⁴⁰⁻⁴²

Como se mencionó, el tejido adiposo tiene gran participación en la liberación de citocinas entre las que destaca la leptina, la cual está anormalmente elevada en individuos obesos; tanto su expresión como su secreción están altamente correlacionadas con la grasa corporal y el tamaño del adipocito.⁴³ Sin embargo, el estudio de los niveles séricos de leptina en relación a la adiposidad demuestran que la obesidad no es causada por la deficiencia de leptina sino por la hiperleptinemia; de hecho, los niveles de leptina en pacientes obesos son altos.⁴⁴ Investigaciones en humanos han demostrado que la transferencia de leptina de la sangre al líquido cefalorraquídeo es el paso limitante para causar la resistencia a la leptina.⁴⁴ En general, la resistencia a la leptina incluye desregulación en la síntesis o secreción de leptina, alteraciones del transporte en el cerebro y anomalías en receptores o señalización posreceptor.

Se ha sugerido que el dominio de unión de incrementadores CCAAT de tipo alfa que se encarga del desarrollo y la regulación metabólica de adipocito, es un sitio blanco para la desregulación en la expresión de leptina.⁴⁵ Una mutación realizada en el gen de leptina fue descrita por primera vez en 1950:⁴⁶ el ratón obeso *ob/ob* que carece de la producción de leptina. Esta mutación causa obesidad, hiperfagia, hipotermia, resistencia a la insulina e infertilidad. En humanos se ha encontrado una mutación similar en dos niños, teniendo las mismas consecuencias descritas;⁴⁷ la mutación resultó ser el cambio de una guanina en el codón 133. Otras variantes del gen humano de leptina han sido reportados: una rara mutación en el codón F17L, otra mutación en el codón V110M⁴⁸ y un polimorfismo C (-188), así como en la región promotorra,⁴⁹ sin embargo, todos estos casos son aislados y la probabilidad de que sucedan es muy baja, por lo que la resistencia a la leptina influida por la carga genética es la verdadera causa generadora de complicaciones en la obesidad.

Tanto el receptor de leptina defectuoso como la propia leptina son suficientes factores para producir obesidad de origen genético.⁵⁰ Sin embargo, los blancos más comunes de la obesidad no son los defectos genéticos de leptina o su receptor, pero dependen de factores medioambientales y contenido de grasa, la cual genera que los niveles de leptina aumenten rápidamente.⁵¹

Participación de la leptina en la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus tipo 2

La interacción entre la leptina y la insulina ha sido ampliamente explorada, debido principalmente a la coexistencia de estados de resistencia a la insulina y resistencia a la leptina en individuos obesos, así como a la asociación entre la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Esta última se caracteriza por un estado severo de resistencia a la insulina asociado con hiperglucemia, lo que ha permitido postular a la leptina como la responsable de las relaciones entre obesidad y resistencia a la insulina, así como entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2.⁵² Se sabe que entre la leptina y la insulina existe una perfecta homeostasis ya que se regulan mutuamente.^{53,54} Así, la leptina inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas,⁵⁵ mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adiposito. Sin embargo, en un estado de resistencia a leptina caracterizado por hiperleptinemia, se pierde la homeostasis entre estas moléculas, de tal manera que la leptina deja de inhibir la producción de insulina en el páncreas, conduciendo a una fase de hiperinsulinemia y resistencia a esta hormona.

Asimismo, se ha demostrado que la leptina puede ser capaz de producir resistencia a la insulina en el hígado. En un estudio en ratones obesos por dieta alta en grasa (animales con resistencia a la leptina) se demostró que la leptina altera la señalización ejercida por la insulina al unirse a su receptor en el hígado, observando un efecto inhibitorio sobre la gluconeogénesis hepática.⁵⁶ Un estudio *in vitro* con células hepáticas humanas y células de hepatocarcinoma que expresaban el receptor de leptina, mostraron cambios en la señalización de la insulina al ser estimuladas con leptina, con disminución de la actividad tirosina cinasa del SRI-1 y disminución de la inhibición de la insulina sobre la gluconeogénesis.⁵⁷

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son patologías donde la participación de las adipocinas, como IL6, resistina, TNF α , adiponectina y leptina, contribuye al deterioro del endotelio. Dichas citocinas se consideran marcadores inmunológicos importantes en diversos padecimientos. Además de contribuir al daño vascular, también se han asociado con resistencia a la insulina. Las concentraciones en plasma de IL6 y adiponectina se emplean como indicadores de la predisposición a presentar diabetes mellitus tipo 2.^{58,59}

Se ha descrito que en ambas patologías se presenta un cuadro de inflamación sistémica, donde existe desregulación de las citocinas secretadas por el tejido adiposo (adipocinas), una de las cuales es leptina. Respecto a la dinámica de la leptina, se dice que ésta puede actuar como un modulador de respuesta inmune,⁶⁰ ya que normalmente participa como citocina antiinflamatoria pues exhibe efectos directos sobre los monocitos, al incrementar la expresión y liberación de la citocina antiinflamatoria IL1;⁶¹ viceversa, la IL1B disminuye la expresión de leptina tanto a nivel de ARNm y de proteína,⁶² manteniendo un equilibrio de marcadores inflamatorios en individuos sanos. Sin embargo, en ciertas ocasiones la leptina puede fungir como citocina proinflamatoria. Este fenómeno se da cuando existe un estado de resistencia a la

leptina, por lo que el equilibrio se pierde y la balanza se inclina hacia la generación de un estado inflamatorio crónico, característico de la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad.

Se ha observado que en el tejido adiposo de roedores y de humanos,⁶³ TNF α , citocina producida por las células del sistema inmune y por el tejido adiposo, estimula la expresión de la leptina y ésta a su vez retroalimenta la producción de TNF α y éste estimula la producción de IL6 y la inhibición de PPAR γ , que es el regulador de adiponectina, produciendo un aumento en las citocinas proinflamatorias y un descenso en las antiinflamatorias. Las citocinas desreguladas por la leptina participan en la generación de resistencia a la insulina. Por ejemplo, TNF α produce una fosforilación en el receptor de insulina y en los SRI, provocando alteraciones en la unión de insulina con su receptor y en la señalización que desencadena esta unión, concluyendo con resistencia a la insulina.⁶⁴

Asimismo, se ha observado que la leptina induce la expresión de genes liberados en la inflamación en cultivos celulares de insulinoma RINm5F a través de la vía STA3, mientras que IFN γ lo hace a través de STAT1, por lo que la leptina puede ser considerada como modulador de la respuesta inflamatoria.⁶⁵

Como se mencionó, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son patologías donde la participación de las adipocinas contribuyen al deterioro del endotelio y con ello a enfermedades cardiovasculares. En este sentido, la leptina no solo tiene efectos sobre la regulación de adipocinas en el tejido adiposo, sino que también ejerce efectos importantes sobre otros sitios, tal es el caso del endotelio, donde la leptina posee potentes efectos vasculares y participa en la regulación del tono simpático y de la presión arterial sanguínea.⁶⁶ Estos efectos han sido demostrados tanto por inyección intracerebroventricular como intravenosa de leptina, indicando acciones centrales y periféricas de la hormona. La administración de leptina por vía intracerebroventricular facilita el incremento en la presión sanguínea,⁶⁷ la cual es consistente con la propiedad simpático-excitatoria. El efecto represor de leptina es muy similar a los niveles en el líquido cefalorraquídeo.⁶⁸ Esto ha sido confirmado mediante la administración de leptina, la cual incrementa el flujo simpático a los riñones, tejido adiposo y músculo.

La leptina produce un aumento significativo de la actividad simpática, debido a su acción central sobre el hipotálamo, posiblemente porque estimula la liberación de melanocortina y de la CRH. En roedores, la inyección intraventricular de leptina eleva la presión arterial media y la frecuencia cardiaca, aumenta, además, la actividad simpática renal en forma significativa.⁶⁹ Estas acciones pueden ser inhibidas con la administración previa de bloqueadores simpáticos, lo que indica la mediación del sistema simpático. Sin embargo, los efectos periféricos de la leptina son totalmente opuestos, pues la hormona estimula la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales, el cual es un potente vasodilatador local.⁵² Así, la leptina puede ser un posible regulador del tono vascular y, por ende, de la presión arterial, mediante sus efectos centrales sistémicos y periféricos locales. Aunque dichos efectos en apariencia se contrarrestan, pueden llegar a complementarse dentro del proceso de regulación global.

Este hecho tendría relevancia en la patogénesis de la hipertensión arterial, generalmente asociada con la hiperleptinemia.^{42,70}

Modelos animales para el estudio de las funciones de la leptina

Existen diversos modelos animales para el estudio de la obesidad. La mayoría se basa en la desregulación de la leptina, generando un desequilibrio metabólico que culmina con el incremento del contenido de grasa corporal. Uno de los modelos más usados se basa en la manipulación genética de ratones cepa C57BL, en los que se provoca una mutación en el gen de leptina (*ob*) que evita que el organismo responda a los efectos de esta hormona. A estos animales se les conoce como *ob/ob* y entre las características más importantes que presentan se encuentra un notable incremento de la grasa corporal. También se han detectado algunos polimorfismos sobre el gen que codifica para leptina y sobre su receptor, observándose que éstos generan cambios en la homeostasis de la glucosa.⁷¹⁻⁷³

Otro modelo similar al anterior es el llamado *db/db*, que se basa en la mutación del gen que codifica para el receptor de leptina (gen *db*), el organismo carece de esta proteína y uno de sus efectos más notables es el desarrollo de obesidad y diabetes.⁷⁴ Las ratas Zucker, también denominadas *fa/fa*, poseen defectos en el mecanismo de señalización que se desencadenan cuando la leptina se une a su receptor, lo cual contribuye a la obesidad ligada con resistencia a la leptina y finalmente produce diabetes.⁷⁵ Existe otro modelo de ratones que desarrollan obesidad debido a la administración de glutamato monosódico (Ob/GMS).⁷⁶ Este modelo también se caracteriza por presentar resistencia a la leptina e hiperleptinemia, además de disturbios neuronales y metabólicos que culminan con el desarrollo de una obesidad severa, afecciones reproductivas, hipogonadismo, resistencia a la insulina y diabetes a edades avanzadas.⁷⁶⁻⁷⁸

Otro modelo de ratón empleado en el estudio de la obesidad es el generado por el consumo de una dieta alta en grasa,⁷⁹ el cual tiene la ventaja de pretender ajustarse al estilo de vida de las personas que presentan sobrepeso u obesidad,⁹ con características semejantes al síndrome metabólico. Por último, cabe subrayar que la mayoría de los modelos experimentales de obesidad propuestos convergen con la presencia de resistencia a la leptina, evidenciando desregulación y deterioro en la acción de esta hormona.

Conclusiones

Los modelos descritos para investigación en el campo de la obesidad representan un recurso invaluable que proporciona información importante para el entendimiento de los diferentes mecanismos neuroendocrinos, metabólicos e inmunológicos implicados en el desarrollo de la obesidad. Dado que el estudio de los neurotransmisores y neuropéptidos con papel orexígeno (estimulador del apetito) y an-

rexigénico (inhibidor del apetito) tiene relación directa con la leptina, es necesario poner énfasis en el entendimiento de las relaciones entre la leptina y los diferentes sistemas biológicos del organismo, así como en la dilucidación de los mecanismos fisiopatológicos y conductuales responsables del control del consumo de alimento, lo cual permitirá el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas para las diferentes patologías relacionadas, directa o indirectamente, con el síndrome metabólico y que cursen con desregulación de la leptina.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Autónoma Metropolitana (Posgrado en Biología Experimental), así como al CONACyT (Becario 192901) y al Instituto Mexicano del Seguro Social (Becario 99091931), por el apoyo otorgado al alumno Julio César Almanza-Pérez. Se extiende un agradecimiento especial al Fondo para el Fomento de la Investigación (045/I/1/2005); al doctor Daniel Hernández, por la asesoría técnica; y al doctor Jesús Kumate Rodríguez, por todo el apoyo brindado. Miguel Cruz es becario exclusivo de la Fundación IMSS.

Referencias

1. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc London Ser B* 1953;140:578-596.
2. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.
3. Lin Y, Berg A, Iyengar P, Lam T, Giacca A, Combs T, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: The role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:4617-4625.
4. Bloomgarden ZT. The Endocrine Society Meeting: topics in insulin sensitivity and hypertension. *Diabetes Care* 2003;26:2668-2679.
5. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac Med Mex* 2005;141:505-512.
6. Rajala MW, Scherer PE. Minireview. The adipocyte: at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003;144:3765-3773.
7. Otero M, Lago R, Gómez R, Diéguez C, Lago F, Gómez-Reino J, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology* 2006;45:944-950.
8. Carlo AS, Pyrsky M, Loudes C, Faivre-Baumann A, Epelbaum J, Williams ML, et al. Leptin sensitivity in the developing rat hypothalamus. *Endocrinology* 2007;148:6073-6082.
9. Wang M, Orci L, Ravazzola M, Unger RH. Fat storage in adipocytes requires inactivation of leptin's paracrine activity: Implications for treatment of human obesity. *PNAS* 2005;102:18011-18016.
10. Ravishankar RM, Beena G, Ragunathan P, Malathi R. Analysis of structure, function, and evolutionary origin of the ob gene product-leptin. *J Biomol Struct Dyn* 2007;25:183-188.
11. Cui H, Cai F, Belsham DD. Leptin signaling in neurotensin neurons involves STAT, MAP kinases ERK1/2, and p38 through c-Fos and ATF1. *FASEB J* 2006;20:2654-2656.
12. Noon LA, Clark AJ, O'Shaughnessy PJ, King PJ. A CCAAT/enhancer-binding protein site at -87 is required for the activation of a novel murine melanocortin 2-receptor promoter at late stages during adipogenesis. *Endocrinology* 2006;147:6019-6027.
13. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J, et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes* 1998;47:98-103.
14. Frühebeck G. Intracellular signaling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393:7-20.
15. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:639-651.
16. Wauters M, Considine M, Van Gaal L. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
17. Kawachi H, Yang SH, Hamano A, Matsui T, Smith SB, Yano H. Molecular cloning and expression of bovine (Bos taurus) leptin receptor isoform mRNAs. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2007;148:167-173.
18. Zioutopoulou M, Erani DM, Hileman SM, Bjorbaek C, Mantzoros CS. Unlike leptin, ciliary neurotrophic factor does not reverse the starvation-induced changes of serum corticosterone and hypothalamic neuropeptide levels but induces expression of hypothalamic inhibitors of leptin signaling. *Diabetes* 2000;49:1890-1896.
19. Courtier C, Sarkis C, Séron K, Belouzard S, Chen P, Lenain A, et al. Silencing of OB-RGRP in mouse hypothalamic arcuate nucleus increases leptin receptor signaling and prevents diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:19476-19481.
20. Tu H, Kastin AJ, Hsueh H, Pan W. Soluble receptor inhibits leptin transport. *J Cell Physiol* 2008;214:301-305.
21. Adachi H, Takemoto Y, Bungo T, Ohkubo T. Chicken leptin receptor is functional in activating JAK-STATpathway in vitro. *J Endocrinol* 2008;197:335-342.
22. Chen C, Chang YC, Liu CL, Liu TP, Chang KJ, Guo IC. Leptin induces proliferation and anti-apoptosis in human hepatocarcinoma cells by up-regulating cyclin D1 and down-regulating Bax via a Janus kinase 2-linked pathway. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:513-529.
23. Bahrengberg G, Behrmann I, Barthel A, Hekerman P, Heinrich PC, Joost HG, et al. Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers. *Mol Endocrinol* 2002;16:859-872.
24. Lloyd RV, Jin L, Tsumanuma I, Vidal S, Kovacs K, Horvath E, et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary* 2001;4:33-47.
25. Czech MP, Covera S. Signaling mechanisms that regulated glucose transport. *J Biol Chem* 1999;274:1865-1868.
26. Sahu A, Metlakunta AS. Hypothalamic phosphatidylinositol 3-kinase-phosphodiesterase 3B-cyclic AMP pathway of leptin signalling is impaired following chronic central leptin infusion. *J Neuroendocrinol* 2005;17:720-726.
27. Faouzi M, Leshan R, Björnholm M, Hennessey T, Jones J, Münzberg H. Differential accessibility of circulating leptin to individual hypothalamic sites. *Endocrinology* 2007;148:5414-5423.
28. Martínez JA, Aguado M, Frühbeck G. Interactions between leptin and NPY affecting lipid mobilization in adipose tissue. *J Physiol Biochem* 2000;56:1-8.
29. Bray GA. Afferent signals regulating food intake. *Proc Nutr Soc* 2000;59:373-384.
30. Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends in Endocrinol and Metabol* 2005;16:307-16313.
31. Grill HJ, Kaplan JM. The neuroanatomical axis for control of energy balance. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:2-40.
32. Jequier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-388.
33. 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.
34. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
35. Arner P. Obesity—a genetic disease of adipose tissue? *Br J Nutr* 2000;83:S9-S16.
36. Hebebrand J, Sommerlad C, Geller F, Görg T, Hinney A. The genetics of obesity: Practical implications. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:S10-S18.
37. Trayhurn P. Biology of leptin—its implications and consequences for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:S26-S28.
38. Rosmond R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: A critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1141-1151.
39. Tai ES, Lau TN, Ho SC, Fok AC, Tan CE. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *J. Obes Relat Metab Disord* 2000;24:751-757.
40. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004;23:6365-6378.
41. Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1273-1294.
42. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115:37S-41S.
43. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: A review. *J Anim Sci* 1998;76:1405-1420.
44. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348:159-161.
45. He Y, Chen H, Quon MJ, Reitman M. The mouse "obese" gene: genomic organization, promoter activity, and activation by CCAAT/enhancer-binding protein-alpha. *J Biol Chem* 1995;270:28887-28891.
46. Ingalls AM, Dickie MM, Snell GD. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered* 1950;41:317-318.

47. Montague CT, Farooqi IS, 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.
48. Echwald SM, Rasmussen SB, Sorensen TI, Andersen T, Tybjaerg-Hansen A, Clausen JO, et al. Identification of two novel missense mutations in the human OB gene. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:321-326.
49. Oksanen L, Kainulainen K, Heiman M, Mustajoki P, Kauppinen-Mäkelin R, Kontula K. Novel polymorphism of the human ob gene promoter in lean and morbidly obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:489-494.
50. Unger RH, Orci L. Lipoapoptosis: Its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585:202-212.
51. Wang J, Obici S, Morgan K, Barzilai N, Feng Z, Rossetti L. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50:2786-2791.
52. Ceddia RB, Heikki AK, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16:1163-1176.
53. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects α ?cell growth and function in mice. *J Clin Invest* 2007;117:2860-2868.
54. Covey SD, Wideman RD, McDonald C, Unniappan S, Huynh F, Asadi A, et al. The pancreatic beta cell is a key site for mediating the effects of leptin on glucose homeostasis. *Cell Metab* 2006;4:291-302.
55. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53:152-158.
56. Brabant G, Müller G, Horn R, Anderwald C, Roden M, Nave H. Hepatic leptin signaling in obesity. *FASEB J* 2005;19:1048-1050.
57. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996;274:1185-1188.
58. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia* 2003;46:1594-1603.
59. Cruz M, García-Macedo R, García-Valerio Y, Gutiérrez M, Medina-Navarro R, Durán G, et al. Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004;27:1451-1453.
60. Hekerman P, Zeidler J, Korfomacher S, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Zabeau L, et al. Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells. *BMC Mol Biol* 2007;23:41.
61. Meier CA, Bobbioni E, Gabay C, Assimacopoulos-Jeannet F, Golay A, Dayer JM. IL-1 receptor antagonist serum levels are increased in human obesity: A possible link to the resistance to leptin? *J Clin Endocrinol Metab*, March 2002;87:1184-1188.
62. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002;190:91-99.
63. Trujillo ME, Lee MJ, Sullivan S, Feng J, Schneider SH, Greenberg AS, et al. Tumor necrosis factor alpha and glucocorticoid synergistically increase leptin production in human adipose tissue: Role for p38 mitogen-activated protein kinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1484-1490.
64. Zamora-Valdés D, Chávez-Tapia NC, Méndez-Sánchez N. Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. *Medica Sur MG* 2004;11:149-156.
65. Paul H, Zeidler J, Korfomacher S, Bamberg-Lemper S, Knobelspies H, Zabeau L, Tavernier J, et al. Leptin induces inflammation-related genes in RINm5F insulinoma cells. *BMC Molecular Biology* 2007;8:41.
66. Haynes WG. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Current Hypertension Reports* 2000;2:311-318.
67. Matsumura K, Abe I, Tsuchihashi T, Fujishima M. Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am J Physiol. Reg Integ Comp Physiol* 2000;278:R1314-1320.
68. Shirasaka T, Takasaki M, Kannan H. Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol. Reg Integ Comp Physiol* 2003;284:R639-R651.
69. Correia ML, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL, Haynes WG. Leptin acts in the central nervous system to produce dose dependent changes in arterial pressure. *Hypertension* 2001;37:936-942.
70. Coatmellec-Tagliani G, Ribiere C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:305-308.
71. Yang D, Chen H, Wang X, Tian Z, Tang L, Zhang Z, et al. Association of polymorphisms of leptin gene with body weight and body sizes indexes in Chinese indigenous cattle. *J Genet Genomics* 2007;34:400-405.
72. Stachowiak M, Mackowski M, Madeja Z, Szydlowski M, Buszka A, Kaczmarek P, et al. Polymorphism of the porcine leptin gene promoter and analysis of its association with gene expression and fatness traits. *Biochem Genet* 2007;45:245-253.
73. Ellingrod VL, Bishop JR, Moline J, Lin YC, Miller del D. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and increases in body mass index (BMI) from olanzapine treatment in persons with schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:57-62.
74. Henry ML, Davidson LB, Wilson JE, McKenna BK, Scott SA, McDonagh PF, et al. Whole blood aggregation and coagulation in db/db and ob/ob mouse models of type 2 diabetes. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:124-134.
75. Segersvård R, Tsai JA, Herrington MK, Wang F. Obesity alters cytokine gene expression and promotes liver injury in rats with acute pancreatitis. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:23-28.
76. Nagata M, Susuki W, Iisuka S, Takeda S, Aburada M, Miyamoto K. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. *Exp Anim* 2006;55:109-115.
77. Perello M, Gaillard RC, Chisari A, Spinedi E. Adrenal enucleation in MSG-damaged hyperleptinemic male rats transiently restores adrenal sensitivity to leptin. *Neuroendocrinol* 2003;78:176-184.
78. Giovambattista A, Suescun MO, Nessrala CC, Franca LR, Spinedi E, Calandra RS. Modulatory effects of leptin on Leydig cell function of normal and hyperleptinemic rats. *Neuroendocrinol* 2003;78:270-279.
79. Adams AC, Clapham JC, Wynick D, Speakman JR. Feeding behavior in galanin knockout mice supports a role of galanin in fat intake and preference. *J Neuroendocrinol* 2008;20:199-206.