

Original

Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona

E. L. Rosado*, J. B. Monteiro**, V. Chaia*** y M. F. do Lago****

* *Departamento de Nutrição e Dietética. Instituto de Nutrição Josué de Castro. Universidade Federal do Rio de Janeiro-RJ.*
** *Departamento de Nutrição e Saúde. Universidade Federal de Viçosa - MG.* *** *Discente del curso de Pós-graduação em Nutrição Esportiva. Universidade Estácio de Sá-RJ. Nutricionista.* **** *Hospital Geral de Ipanema - RJ. Brasil.*

Resumen

La obesidad es una enfermedad multicausal que incluye factores exógenos y endógenos. Destacamos la leptina, una hormona sintetizada en el tejido adiposo, cuyo receptor se encuentra en el hipotálamo. La leptina ha sido considerada importante en el desarrollo de la obesidad, pues influye en la ingesta y en el gasto energético. En la revisión se propone evaluar la leptina como factor relacionado al desarrollo de la obesidad, así como la influencia de la dieta en la secreción y acción de la leptina. En la obesidad humana, la deficiencia de leptina funcional es rara, sin embargo, puede existir resistencia a la leptina. Tras la pérdida de peso ocurre reducción en los niveles de leptina, lo que puede resultar en la recuperación del peso corporal. La leptina es regulada por la ingesta de alimentos y sus niveles circulantes y potencial de acción se encuentran asociados con el contenido de macronutrientes de la dieta y la composición corporal del individuo. Sin embargo, estudios demuestran que tanto la alta cuanto la baja ingesta de alimentos pueden influir en la secreción de leptina, independiente del efecto de la adiposidad. Además, la grasa de la dieta presenta efecto importante en la secreción y acción de la leptina. También la deficiencia de zinc ha sido asociada con los niveles reducidos de leptina. Varios estudios experimentales han sido hechos para evaluar el efecto de la administración de leptina en el tratamiento de la obesidad, sea por medio de inyecciones, inhalación o formas de leptina más activas. Sin embargo, nos faltan estudios semejantes con humanos. Es importante el desarrollo de estudios que asocien los factores ambientales, particularmente la dieta, con la regulación de los niveles séricos y acción de la leptina en humanos.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:686-693)

Palabras clave: *Obesidad. Leptina. Dieta.*

Correspondencia: Eliane Lopes Rosado.
Departamento de Nutrição e Dietética.
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Avda. Brigadeiro Trompowski, s/n.
21941-590 Rio de Janeiro (Brasil).
E-mail: elianerosado@nutricao.ufrj.br

Recibido: 9-I-2006.
Aceptado: 12-V-2006.

EFFECT OF LEPTIN IN THE TREATMENT OF OBESITY AND INFLUENCES OF DIET IN THE SECRETION AND ACTION OF HORMONE

Abstract

The obesity is a multicausal disease that includes exogenous and endogenous factors. We emphasized the leptin, a hormone produced by adipose tissue, whose receptor is in the hypothalamus. The leptin has been considered important in the development of the obesity, because it influences in the energy intake and expenditure. In the revision one sets out to evaluate the leptin like factor related to the development of the obesity, as well as the influence of diet in the secretion and action of leptin. In the human obesity, the deficiency of functional leptin is rare, nevertheless, can exist leptin resistance. After the loss weight it happens reduction in the leptin levels, which can be in the recovery of body weight. The leptin is regulated by food intake and their circulating levels and potential of action are associated with content of macronutrients of the diet and the body composition individually. Nevertheless, studies demonstrated the high and the low food intake can influence in the leptin secretion, independent of the effect on adiposity. In addition, the fat of diet presents important effect in secretion and action of leptin. Also the zinc deficiency has been associated with the reduced levels of leptin. Several experimental studies have been made to evaluate the effect of the administration of leptin in treatment of obesity, by means of injections, inhalation or more active forms of leptin. Nevertheless, we need similar studies with humans. Is important the development of studies that associate the environmental factors, particularly the diet, with regulation of serum levels and action of leptin in humans.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:686-693)

Key words: *Obesity. Leptin. Diet.*

Introducción

La obesidad alcanza proporciones epidémicas en el mundo. En Brasil, el exceso de peso corporal representa un problema de salud pública. Hubo aumento en los casos de obesidad de un 18,6% para un 41% en los hombres y de un 28,6% para un 39,2% en las mujeres, comparándose los datos del Instituto Brasileño de Geografía y Estadística (IBGE)¹ de 1974-1975 y 2002-2003, respectivamente. Según la misma encuesta, la obesidad pasó de un 2,8% para un 8,8% en los hombres, y de un 7,8% para un 12,7% en mujeres.

La obesidad es una enfermedad multicausal que incluye factores exógenos y endógenos, entre los últimos consideramos la hormona leptina, una proteína codificada por el gen *ob*, sintetizada en el tejido adiposo, cuyo receptor se encuentra en hipotálamo²⁻¹⁰.

Muchos estudios se han llevado a cabo en todo el mundo con el objetivo de conocer más detalles sobre el adipocito, la fisiología del tejido adiposo y de las sustancias que lo mismo produce. La ciencia ha avanzado mucho en este tema en la última década y el adipocito actualmente es considerado una célula endocrina capaz de influir en varios procesos en diferentes tejidos alvos¹¹.

Debido al hecho de la leptina ser producida en grandes proporciones en el tejido adiposo, sus niveles circulantes son proporcionales a las reservas adiposas del organismo. Su producción es dependiente del buen estado nutricional y de maduración de los adipocitos, y de la intensidad y regulación del metabolismo del carbohidrato en estas células^{12,13}.

La leptina ha sido considerada importante en el desarrollo de la obesidad por influir tanto en la ingesta cuanto en el gasto energético^{10,14}.

Se propone hacer una revisión que considere el efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad, así como la influencia de factores ambientales como la dieta en la secreción y acción de la hormona.

Papel fisiológico de la leptina y factores relacionados con la acción de la hormona

La leptina promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro¹⁵. La hormona estimula el "lipostato hipotalámico" enviando una señal de que existe tejido adiposo suficiente, provocando, por lo tanto, reducción en la ingesta de alimentos y aumento en el gasto energético¹⁶.

La leptina pasa por la barrera hematoencefálica por medio del transporte saturado, y presenta efecto central más pronunciado, subsecuente a la interacción con los receptores de las neuronas del hipotálamo y de otras regiones del cerebro. También existen receptores en tejidos periféricos, entre ellos los páncreas y los tejidos adiposos blanco y marrón, los cuales sufren los efectos directos de la hormona. Los sistemas neuronales que son más conocidos por la sensibilidad a la leptina se originan del núcleo arqueado del hipotálamo,

donde se sitúan varias neuronas ricas en el receptor de leptina¹⁷.

La leptina actuaría sobre dos neurotransmisores: el neuropeptideo Y (NPY), con acción catabólica que reduce la termogénesis en los receptores NPY, y la melanocortina, con acción catabólica y anorexígena en los receptores MC4. Inyecciones de leptina inhiben la síntesis y la liberación del NPY, quizá el principal mediador de su efecto sobre el apetito^{7,9,18}. La leptina ejerce un gran efecto supresor en los neuropeptidos, siendo una señal humoral del tejido adiposo que actúa en el sistema nervioso simpático (SNC), controlando la ingesta energética^{3,19}. La hormona provee una señal al hipotálamo que resulta en aumento de la palatabilidad de los alimentos²⁰.

Los estudios realizados con ratones *ob/ob* confirmaron que la leptina promueve la reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético^{9,10,21}. Los ratones *ob/ob* son caracterizados por la presencia de múltiples alteraciones en los parámetros metabólicos^{2,21,22}, incluyendo obesidad, hiperfagia, disminución de la termogénesis, aumento de la grasa corporal total (GCT) y hiperglicemia^{20,22}.

La leptina, por medio de señalización en nivel hipotalámico, también favorece la lipólisis en el tejido adiposo conduciendo los nutrientes para el músculo²³, resultando en balance energético positivo y reducción de la adiposidad.

Además, la hormona atenúa la respuesta de los adipocitos a la insulina y la inhibición directa de la secreción de insulina por las células beta del páncreas^{24,25}.

La leptina se encuentra relacionada con la regulación del metabolismo energético y de la composición corporal, estando directamente relacionada con la GCT, proviendo informaciones al SNC sobre la cantidad de energía almacenada en el tejido adiposo^{4,8,14,18,21,26,27}. Solamente la GCT no puede ser el único determinante de las concentraciones séricas de leptina²⁸. Una imperfección en la producción de leptina, en el tejido adiposo, o una resistencia a su acción en el SNC, puede resultar en aumento del peso corporal y de la obesidad^{2,4,9,10,14,15,18}.

Si la resistencia a la leptina es considerada la causa de la obesidad, las concentraciones de esta hormona podrían estar aumentadas en individuos con predisposición a la obesidad, pero no en individuos normales^{10,21,29}. En animales genéticamente predispuestos a la obesidad, BRUNNER y cols. (1997)³ sugirieron que la carencia de leptina o la resistencia a su acción puede ser considerada la causa de la hiperfagia en estos animales.

Según Arco y cols. (1998)²⁹, la leptina puede estar elevada en la obesidad, no solamente por la resistencia a la hormona, pero también por las altas cantidades de grasa corporal. HO y cols. (1999)¹⁸ sugieren que el aumento de las concentraciones de leptina estén relacionadas con la cantidad de GCT, debido a la disminución de la sensibilidad a esta hormona, o sea, a su resistencia.

En animales, el defecto en la señalización por la leptina, resultante de la deficiencia en la producción de la hormona o de su expresión, si caracterizan por la hiperfagia y obesidad, independiente de los altos niveles de insulina, mientras que la deficiencia de la hormona no lleva a la obesidad. Por lo tanto, la leptina parece presentar un papel más importante, comparado con la insulina, en el control de la homeostasis energética³⁰. En la obesidad humana es rara la deficiencia de leptina funcional²³, puesto que los niveles circulantes son elevados, pero existe la resistencia al efecto de la hormona, resultante del defecto en el sistema de transporte de la leptina circulante en el SNC y en el receptor de leptina, además de la reducción en la traducción de la señal por la leptina o del defecto en una serie de respuestas neuronales integradas subsecuentes a la activación del receptor de leptina³⁰.

En humanos, además de estar asociada al peso corporal, índice de masa corporal (IMC) y de GCT^{2, 4, 10, 31}, otra forma alélica (polimorfismo) que codifica la leptina o su receptor se encuentra asociada con la obesidad precoz^{10, 32}. El polimorfismo es resultado de la delección de un nucleótido en la región de la proteína que codifica el gen de la leptina²⁰.

La deficiencia congénita de leptina en humanos es rara. Un microanálisis realizado con tres individuos adultos demostró que la terapia aguda con leptina por un período de 15 semanas era capaz de promover la pérdida de peso significativa además de la reducción de aproximadamente un 50% en la ingesta energética³³.

Miyatake y cols. (2004)³⁴ realizaron un estudio transversal, donde participaron 36 japoneses con exceso de peso corporal, los cuales fueron sometidos a un programa de ejercicios por un período de un año, para investigar la relación entre las concentraciones de leptina sérica y el ejercicio físico. Los autores observaron reducción significativa en las concentraciones séricas de leptina y alteraciones en la resistencia a la hormona independiente de la composición corporal.

Van Dielen y cols. (2002)³⁵ investigaron los niveles plasmáticos de leptina y del receptor de leptina soluble circulante (LSC) en 21 individuos delgados y 30 obesos mórbidos antes y después de cirugía gástrica restrictiva. Antes de la cirugía, las concentraciones de leptina se correlacionaron significativamente con el IMC, en contraste, los niveles de receptores de LSC se correlacionaron inversamente con el IMC. Después de la pérdida de peso provocada por la cirugía, los niveles de leptina disminuyeron rápidamente mientras que los niveles de receptores de LSC aumentaron lentamente, alcanzando valores normales tras un año del procedimiento quirúrgico. Se concluyó que los niveles de receptores de LSC se encuentran significativamente reducidos, mientras que los niveles de leptina se encuentran elevados en obesos mórbidos, comparados con individuos delgados. Se sugiere que los bajos niveles de receptores de LSC, observados en estos individuos, podría ser parte de un mecanismo de *feedback* objetivando reducir el aumento de la leptina.

Cohen y cols. (2005)³⁶ demostraron la inducción de la expresión del receptor de leptina en el hígado de ratones por la administración de leptina, con aumento paralelo en los niveles plasmáticos de receptor de LSC. El estudio reveló un papel inesperado del hígado modulando los niveles totales de leptina circulante y posiblemente su actividad biológica.

En estudio realizado por OGIER y cols. (2002)³⁷ con mujeres obesas y normales, las cuales incluían delgadas y con sobrepeso, después de distribuir las en grupos con altos y bajos niveles de leptina circulante, verificaron que el nivel del receptor de LSC fue significativamente superior en el grupo de mujeres delgadas, comparadas con aquellas que presentaban sobrepeso, y estas en relación a las obesas. La tasa de LSC por unidad de masa grasa se encontraba inferior en el grupo obeso, comparado con el grupo normal. Por lo tanto, los niveles de LSC fueron negativamente correlacionados con el porcentaje de GCT. Por otro lado, la relación entre los niveles de leptina y de su receptor fue fuertemente correlacionados con el porcentaje de GCT, visto que, al contrario de la LSC, la leptina se encontraba 1,7 a 3,5 veces superior en los obesos, comparados con los normales. Los autores también verificaron que mujeres normales y obesas, respectivamente, presentaban un 37% y un 15% del total de leptina unidas a macromoléculas. La LSC podría ser una de las proteínas que se une a la leptina, visto que la cantidad de LSC fue equivalente a la cantidad de leptina unida.

En el mismo estudio se observó que la pérdida de peso y de GCT, después de 3 meses en dieta hipocalórica, resultó en aumento de los niveles de LSC. En resumen, los niveles de LSC se encontraban positivamente correlacionados con la pérdida de GCT. Por lo tanto, la reducción de los niveles de LSC puede ser secundaria a la obesidad, visto que es revertido por la pérdida de GCT. Altos niveles de LSC pueden aumentar la acción de la leptina en individuos normales, pero no en obesos³⁷.

El sexo presenta influencia en los niveles de leptina sérica, visto que la misma se encuentra superior en las mujeres, comparadas con los hombres, con GCT equivalente^{4, 14, 18, 26, 38}. Sin embargo, HAVEL y cols. (1996)³⁹ relataron que las mujeres presentaban aumento en la expresión del gen *ob* y consecuentemente mayores concentraciones de leptina sérica, comparadas con los hombres, debido al hecho de que las mismas presentaban mayor porcentaje de GCT, además de las hormonas relacionadas con la reproducción. La reducción de la insulina plasmática y el aumento del cortisol, durante los periodos de balance energético negativo, actúan en el SNC aumentando la ingesta energética y reduciendo el metabolismo energético²⁸. Diferencias en la distribución de grasa corporal entre hombres y mujeres podrían contribuir para el dimorfismo sexual, debido al hecho de que la expresión del gen *ob* varía entre los depósitos de grasa¹⁴.

El tipo de obesidad también es un factor relacionado con la variación de los niveles de leptina, visto que

la obesidad periférica es fuertemente determinada por la concentración de leptina, comparada con la obesidad central¹⁸.

En relación a los receptores de leptina, un estudio transversal con estudiantes griegos sanos de ambos sexos, demostró que los hombres presentaban mayores concentraciones séricas de receptores solubles de leptina comparados con las mujeres, mientras que los niveles de leptina, adiponectina y resistina fueron significativamente más altos en las mujeres³⁸.

La leptina tiende a reducirse con el aumento de la edad, estando más baja en hasta un 53% en los individuos con más de 60 años²⁶.

Influencia de la ingesta energética y de los nutrientes de la dieta en los niveles circulantes de leptina

Los niveles circulantes de leptina varían según con el estado de alimentación. En ayuno, ocurre reducción en los niveles circulantes de leptina promoviendo respuesta compensatoria en el balance energético³⁰.

En humanos, la leptina ha presentado elevación durante el exceso de peso crónico, y reducción durante el ayuno y largos periodos de restricción dietética¹⁰.

Bajas concentraciones de leptina en ayuno predisponen el individuo a la obesidad, y las diferencias en las concentraciones de esta hormona pueden ocurrir varias veces durante el día¹⁰.

Dietas ricas en lípidos proporcionan aumento significativo en la concentración de leptina sérica, comparadas con las dietas pobres en lípidos, existiendo fuerte correlación entre la leptina y el porcentaje de ingesta lipídica, pero la misma no se correlaciona con la energía total o con la ingesta de proteína^{19,40}. Según Havel y cols. (1996)³⁹, no fue encontrado efecto de la reducción de los lípidos de la dieta en los niveles de leptina o insulina séricas, cuando el peso corporal fue mantenido. Por lo tanto, según los autores, los niveles de leptina no son alterados en la ausencia de la pérdida de peso. Se observó la reducción de la leptina sérica y de la GCT, después de la pérdida de peso, en mujeres obesas, lo que no ocurrió en las mujeres no obesas. La reducción de un 10% en la adiposidad, en mujeres obesas, llevó a la caída de un 34% en la leptina sérica, siendo que una reducción semejante en la adiposidad en mujeres normales promovió una caída de sólo un 13% en los niveles de leptina. Esta reducción de la leptina, después de la pérdida de peso, puede contribuir para la fuerte tendencia de la recuperación del peso corporal. Además de este hecho, la caída en los niveles de leptina se encuentran asociada con la reducción en la GCT, gasto energético de reposo e insulina de ayuno.

Yannakoulia y cols. (2003)³⁸ verificaron la asociación entre la ingesta de macronutrientes, receptor de LSC y índice de leptina libre (relación entre los niveles de leptina sérica y receptores LSC), adiponectina y resistina en estudiantes griegos sanos de ambos sexos.

Los autores observaron que los receptores de LSC estaban asociados positivamente con la ingesta energética de carbohidratos y negativamente con la ingesta energética de grasas, mientras que el índice de leptina libre mostró relación negativa con la ingesta de carbohidratos y positiva con la ingesta de grasas. Sin embargo, no fueron observadas correlaciones estadísticamente significativas entre los niveles de adiponectina sérica o concentraciones de resistina con la ingesta energética total o de macronutrientes.

La leptina ejerce efecto semejante a lo de la insulina en el músculo esquelético, pero no potencia su efecto estimulando directamente la oxidación de lípidos en el tejido muscular. Considerando que el músculo esquelético representa aproximadamente un 40% del peso corporal, la leptina estimulando la termogénesis y el gasto energético en el músculo esquelético puede ser muy importante en el mecanismo protector de la obesidad, independiente del SNC⁴¹.

El aumento de la GCT, observado en la obesidad, es acompañado por la resistencia a la insulina que induce la hiperinsulinemia y esta lleva al aumento en la expresión del gen *ob* en el tejido adiposo, en humanos y ratones. La insulina estimula la síntesis y secreción de leptina, considerando que el aumento del contenido de GCT se encuentra asociado con la resistencia a la insulina y hiperinsulinemia. En ratones, tras el ayuno de 48 horas, ocurre reducción en los niveles séricos de leptina, glucosa e insulina, además del peso corporal, tanto en dietas normales cuanto en dietas ricas en lípidos¹⁹.

En humanos, cambios en los niveles de insulina y leptina circulantes son paralelas a la pérdida de peso, con la utilización de dietas pobres en lípidos, independiente de los cambios en la adiposidad²⁸.

La composición de la dieta podría ser un factor importante en la regulación de la leptina sérica, especialmente cuando se utiliza dietas pobres en lípidos para inducir la pérdida de peso. Los niveles de leptina sérica y la expresión del gen *ob* en el tejido adiposo reducen con la pérdida de peso en individuos obesos con dietas pobres en lípidos³⁹. E este sentido, Ostlund y cols. (1996)²⁶ mostraron reducción en los niveles de leptina en dietas hipocalóricas.

Basado en el hipótesis de que individuos obesos presentan alteración en la respuesta postprandial a la leptina, Romon y cols. (2003)⁴² evaluaron la respuesta de la leptina postprandial en comidas ricas en carbohidratos o en lípidos, en mujeres delgadas y obesas. Las mujeres recibieron dietas normocalóricas ricas en carbohidratos, ricas en lípidos o permanecieron en ayuno. Muestras de sangre fueron recojidas a cada hora durante las nueve horas después de la comida. Tanto en las mujeres obesas cuanto en las mujeres delgadas la respuesta de la leptina postprandial, calculada como el incremento sobre los valores de ayuno, fue superior después de la comida rica en carbohidratos, comparada con la comida rica en lípidos. Sin embargo, después de la comida rica en carbohidratos el au-

mento de la leptina postprandial fue inferior en las mujeres obesas. En contraste, no hubo diferencia en la respuesta de la leptina postprandial entre las mujeres delgadas y obesas después de la comida rica en lípidos. Se sugiere, por lo tanto, que la regulación fisiológica de la leptina en respuesta a una comida rica en carbohidratos pueda estar perjudicada en individuos obesos.

Muchas veces, la resistencia a la leptina es considerada una consecuencia de la obesidad, y Scarpace y cols. (2005)⁴³ sugieren que la resistencia pueda ser la causa o la consecuencia de la obesidad. Estos autores indujeron resistencia a la leptina en ratones delgados por medio de inyecciones intracerebroventriculares de leptina-rAAV o control. Después del desarrollo de la resistencia a la leptina, los ratones recibieron leptina exógena objetivando evaluar la capacidad de señalización máxima y la respuesta a una dieta rica en grasa, es decir, la susceptibilidad a la obesidad. Los animales demostraron perjuicio en la regulación central de la homeostasis energética, una vez que la ingesta energética se mantuvo en niveles elevados en relación al grupo control, a pesar de una alimentación rica en lípidos, induciendo la deposición de GCT y el aumento del peso corporal. En resumen, el estudio indicó que la elevación de la leptina central reduce la capacidad de señalización máxima de la misma, además de inducir la ganancia de peso y la adiposidad en dietas ricas en lípidos.

Según Heitmann y cols. (2000)⁴⁴, debido a las intensas campañas sobre la influencia de los lípidos en la ganancia de peso, incidencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, etc., los individuos han sido estimulados a consumiren dietas con bajas cantidades de lípidos y/o carbohidratos. Sin embargo, los individuos obesos presentan tendencia a consumiren gran cantidad de alimentos de alta densidad energética, principalmente con alto contenido de lípidos, y relativamente pocas cantidades de alimentos de baja densidad energética, comparados con los individuos no obesos, y este contenido de lípidos tiene efecto en la grasa corporal⁴⁵.

La dieta rica en lípidos promueve mayor deseo de comer, comparada con las dietas ricas en sacarosa^{10, 15, 29}. Fue observada también la proporcionalidad entre los cambios en los niveles de leptina en ayuno y variaciones en el peso corporal, en dietas ricas en lípidos^{10, 29}, además de cambios en la GCT en las dietas ricas en lípidos y sacarosa. Una relación positiva fue encontrada entre la leptina en ayuno y el hambre, después de 15 días de dieta rica en almidón. Los autores también relatan el aumento en los niveles postprandiales de leptina, en individuos postobesos (que presentaron pérdida de, por lo menos, un 10% del peso corporal inicial), lo que no fue relatado para los individuos no obesos, pudiendo indicar que los primeros presentan resistencia a la leptina y el mecanismo de *feedback* no funcionó normalmente. Después de la comida rica en lípidos, fue relatado aumento más reducido en los tri-

glicéridos plasmáticos y mayor supresión de los ácidos grasos no esterificados y oxidación de lípidos, indicando depresión de la lipólisis y aumento en la cantidad de grasa corporal. Los niveles de insulina postprandiales aumentaron, debido al aumento de la resistencia a la insulina en los postobesos, justificando el aumento de los niveles de leptina en dietas ricas en sacarosa y pobres en lípidos¹⁰.

Por lo tanto, se sugiere que tanto el exceso cuanto la deficiencia en la ingesta energética pueden influir en la secreción de leptina, independiente de los efectos de la adiposidad²⁹. Adicionalmente, los lípidos de la dieta presentan papel importante en la secreción y acción de la leptina sérica.

Chen y cols. (2000)⁴⁶ investigaron los niveles de leptina y zinc en individuos obesos y delgados (grupo control). Los resultados mostraron que los individuos obesos presentaron niveles de leptina más altos y valores de zinc más bajos, comparados con el grupo control, habiendo, por lo tanto una relación inversa entre los valores plasmáticos de zinc y leptina.

Por medio de un estudio *in vitro* con tejido adiposo subcutáneo de mujeres, fue evaluado el efecto del zinc en la producción de leptina. El estudio demostró que el tratamiento con zinc (0,2 mmol/L) aumentó significativamente la producción de leptina (142%). Sin embargo, la insulina resultó en aumento más importante (168%). Fue concluido que el zinc es un mediador de la producción de leptina y que la suplementación del mismo puede ser importante para individuos obesos que frecuentemente poseen deficiencia de este mineral⁴⁶.

Resultados semejantes fueron observados en un estudio experimental con ratones, donde los niveles de leptina y zinc fueron más bajos en animales con deficiencia de zinc y más altos en aquellos que recibieron dieta normal e inyecciones intraperitoneales diarias de 3 mg de zinc/kg. La deficiencia de zinc causó inhibición del aumento de los niveles de leptina⁴⁷.

Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad

Se han creado expectativas cuanto a los efectos de la administración de leptina recombinante sobre el control de la ingesta energética y diferentes parámetros metabólicos en la obesidad^{3, 48}. Inyecciones de leptina recombinante en ratones *ob/ob* promovieron alteraciones pronunciadas en el gasto energético corporal, pudiendo promover la pérdida de peso^{4, 6, 18, 22}, debido al aumento en el volumen de oxígeno consumido (O₂) y rápida caída en el cociente respiratorio (0,99 para 0,87).

Walder y cols. (1999)⁶ relataron que el tratamiento con leptina no resultó en efecto significativo en la ingesta energética, en animales obesos. Sin embargo, un estudio con animales experimentales reveló que la leptina induce la reducción de la ingesta energética, sugiriendo la regulación metabólica significativa en la supresión del apetito⁴¹.

En un estudio randomizado, doble-ciego, placebo-controlado, Heymsfield y cols. (1999)⁴⁹ evaluaron la utilización de dosis crecientes de leptina recombinante, en la forma de inyecciones subcutáneas para la pérdida de peso, en 54 adultos delgados y 73 obesos. Fueron administradas inyecciones subcutáneas de leptina recombinante diariamente por la mañana, en las siguientes dosis: 0,01; 0,03; 0,10 ó 0,30 mg/kg de peso corporal. El estudio fue dividido en 2 etapas: A, donde los individuos delgados y obesos eran tratados durante 4 semanas; y B, cuando los obesos eran tratados por más 20 semanas.

Durante el estudio, los individuos delgados ingirieron dieta normocalórica para mantenimiento del peso actual. Para los obesos fue prescrita una dieta con reducción de 500 kcal/día sobre las calorías necesarias para mantenimiento del peso corporal. La pérdida de peso aumentó según el aumento de las dosis de leptina en todos los individuos en la etapa A (4 semanas) y en obesos en la etapa B (24 semanas). Casi que la totalidad de la pérdida de masa corporal fue representada por la masa grasa (más que un 95% en los dos coortes de dosis más altas en 24 semanas). Según los resultados encontrados, los autores sugieren que no hay una resistencia absoluta a la leptina en individuos obesos, sin embargo, puede haber resistencia relativa con la adiposidad creciente. Por lo tanto, altas dosis de leptina exógena pueden ser necesarias para proveer una señal suficiente que induzca la pérdida de peso en individuos con adiposidad elevada⁴⁹.

En función de la baja eficacia clínica de la leptina demostrada en algunos estudios clínicos anteriores, resultante de su pequeña media vida en la circulación, además de la baja potencia y solubilidad, LO y cols. (2005)⁵⁰ evaluaron el efecto de inmunofusiones de leptina-Fc con propiedades deseables a fin de mejorar la eficacia de la leptina en el tratamiento de la obesidad. La leptina Fc consiste en un fragmento FC de una inmunoglobulina gama seguida por una cadena de leptina, la cual presenta mejores propiedades farmacológicas, con consistencia y actividades biológicas potentes. Además de ser altamente soluble esta forma de leptina posee media vida circulante más prolongada, lo que permite reducir drásticamente la cantidad y frecuencia de administración necesaria para la obtención de los beneficios clínicos.

Los resultados de este estudio demostraron que la inmunoinfusión de leptina posee propiedades farmacológicas mejores y actividad biológica más potente, comparada con la leptina recombinante utilizada en ensayos clínicos previos. Como resultado de su mayor potencia *in vivo* y media-vida sérica más larga, la leptina-FC mostró resultados prometedores en el tratamiento de la obesidad en ratones *ob/ob* deficientes en leptina, así como en ratones normales. Posiblemente, la inmunoinfusión de leptina represente un gran paso para el desarrollo de agentes farmacológicos satisfactorios para el tratamiento clínico de la obesidad⁵⁰.

Shimizu y cols. (2005)⁵¹ examinaron el efecto de la administración nasal y periférica de leptina en la activación del centro de la saciedad en el hipotálamo y, consecuentemente, en la inhibición del apetito en ratones. Los resultados demostraron que la leptina nasal causó inhibición más prolongada del apetito, comparada con la leptina periférica. Además de eso, estudios han demostrado que el aumento en la concentración de leptina en la circulación, por largos periodos, puede resultar en diversos efectos periféricos desfavorables en individuos obesos. Se espera que la administración nasal de leptina pueda alcanzar los sitios de acción en el hipotálamo sin aumentar la concentración circulante de la misma, evitándose los efectos desfavorables de la administración exógena de leptina en altas dosis.

Schulz y cols. (2004)⁵² también evaluaron la aplicación intranasal de leptina en ratones Wistar, en las dosis de 0,1 ó 0,2 mg/kg de peso corporal, diariamente, durante un periodo de cuatro semanas. Comparados con el grupo control, los animales tratados con leptina presentaron menor ganancia de peso y reducción significativa de la ingesta energética y de agua. Los niveles séricos de leptina permanecieron inalterados indicando acción directa de la leptina en el SNC. Se sugiere que la vía nasal de administración de leptina pueda ser útil en el tratamiento de individuos obesos resistentes a la leptina, posibilitando rápida pasaje para el SNC. Sin embargo, se hace necesaria la realización de estudios clínicos para el desarrollo de la ruta transnasal de la leptina para el cerebro humano^{51,52}.

Conclusiones

Considerando la obesidad como una enfermedad multifactorial, diversos compuestos están siendo evaluados con el objetivo de auxiliar en el tratamiento de la obesidad, incluyendo la terapia con leptina. Algunos estudios experimentales muestran resultados positivos con inhibición del apetito, reducción de la ingesta energética, aumento en el gasto energético corporal y consecuente pérdida de peso. Sin embargo, serían necesarios estudios similares con humanos a fin de evaluar los beneficios terapéuticos de la leptina en la obesidad. Además de eso, en función de la resistencia a la leptina observada en obesos, serían necesarias altas dosis exógenas de la hormona para obtener pérdida de peso satisfactoria, lo que puede resultar en una serie de efectos periféricos desfavorables.

Adicionalmente, se hace importante considerar que la leptina es regulada por la ingesta energética y que sus niveles circulantes y su potencial de acción se encuentran asociados con el contenido de macronutrientes de la dieta, así como los niveles de zinc. La composición corporal es otro factor importante relacionado con los niveles circulantes y con la acción de la leptina. Se observa que la reducción en los niveles séricos de leptina, después de la pérdida de peso, es más acentuada en individuos obesos, comparados con aquellos de peso normal, y que los individuos

obesos y normales presentan respuesta diferenciada cuando sometidos a dietas ricas en carbohidratos. También varios estudios demostraron que la grasa de la dieta se encuentra relacionada con los niveles séricos de leptina.

Por lo tanto, son necesarias nuevas investigaciones incluyendo aspectos fundamentales como el desarrollo de leptina farmacológicamente más activa, la administración segura sin riesgos para la salud, cantidades ofrecidas, entre otros. Además de esto, se hace relevante el desarrollo de estudios que asocien los factores ambientales, particularmente la dieta, con la regulación de los niveles séricos y la acción de la leptina en humanos.

La búsqueda por agentes capaces de tratar la obesidad es cada vez más importante. La utilización de la leptina es sólo una de las posibilidades de tratamiento. Estrategias futuras deben enfocar cada vez más la prevención de esta compleja enfermedad ya considerada epidemia mundial.

Referencias

1. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF): Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. IBGE, Rio de Janeiro, 2004.
2. Jeanrenaud FR, Jeanrenaud B: Obesity, leptin, and the brain. *N Eng J Med* 1996; 334 (5): 324-5.
3. Brunner L, Nick HP, Cumin F y cols.: Leptin is a physiologically important regulator of food intake. *Int J Obes* 1997; 21 (12): 1152-60.
4. Considine RV: Weight regulation, leptin and growth hormone. *Horm Res* 1997; 48 (Supl. 5): 116-21.
5. Karlsson C, Lindell K, Svensson E y cols.: Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol* 1997; 82 (12): 4144-8.
6. Walder K, Lewandowski P, Morton G y cols.: Leptin resistance in a polygenic, hyperleptinemic animal model of obesity and NIDDM: *Psammomys obesus*. *Int J Obes* 1999; 23 (1): 83-9.
7. Monteiro JBR: Curso de Atualização em Obesidade “Do seu Aparecimento ao seu Controle Nutricional”. Viçosa – Abril/1999, pp. 22-24.
8. Corica F, Allegra A, Corsonello A y cols.: Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor- α system in obese subjects. *Int J Obes* 1999; 23 (4): 355-60.
9. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV: Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes* 1999; 23 (Supl. 1): 22-8.
10. Raben A, Astrup A: Leptin is influenced both by predisposition to obesity and diet composition. *Int J Obes* 2000; 24 (4): 450-9.
11. Lafontan M: Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005; 45: 119-146.
12. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL y cols.: Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139 (2): 551-8.
13. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L: A nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-08.
14. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS: Relationship of plasma insulin and adiposity in normal weight and over-weight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (12): 4406-13.
15. Karhunen LJ, Lappalainen RI, Haffner SM y cols.: Serum leptin, food intake and preference for sugar and fat in obese women. *Int J Obes* 1998; 22 (8): 819-21.
16. Anaya COM, Ariza IDS: Avances en obesidad. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2004; 52: 270-286.
17. Palou A: Los genes de la obesidad. *Nutrición y Obesidad* 1998; 1 (6): 280-97.
18. Ho SC, Tai ES, Eng PHK, Ramli A, Tan CE, Fok ACK: A study in the relationships between leptin, insulin, and body fat in Asian subjects. *Int J Obes* 1999; 23 (3): 246-52.
19. Ahrén B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ: Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 1997; 273 (1 Pt 2): R113-20.
20. Havel PJ: Leptin production and action: relevance to energy balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (3): 355-6.
21. Du F, Higginbotham DA, White BD: Food intake, energy balance and serum leptin concentrations in rats fed low-protein diets. *J Nutr* 2000; 130 (3): 514-21.
22. Hwa JJ, Fawzi AB, Graziano MP y cols.: Leptin increase energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in *ob/ob* mice. *Am J Physiol* 1997; 272 (4 pt2): R1204-R9.
23. Ahima RS, Flier JS: Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 413-37.
24. Muller G, Erth J, Gerl M, Preibisch G: Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 1997; 271: 10585-93.
25. Emilson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M: Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997; 46: 313-6.
26. Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R: Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, e metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (11): 3909-13.
27. Grinspoon SK, Askari H, Landt ML y cols.: Effects of fasting and glucose infusion on basal and overnight leptin concentrations in normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (6): 1352-6.
28. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ: Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism* 1998; 47 (4): 429-34.
29. Arch JRS, Stock MJ, Trayhurn P: Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean. *Int J Obes* 1998; 22 (12): 1159-63.
30. Palou A, Bonet ML, Rodríguez AM: El sistema de control del peso corporal y la obesidad a la luz de la tecnología de los transgénicos. *Nutrición y obesidad* 2001; 4 (5): 221-51.
31. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML y cols.: Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Eng J Med* 1996; 334 (5): 292-5.
32. Hinney A, Bornscheuer A, Depenbusch M y cols.: Absence of leptin deficiency mutation in extremely obese German children and adolescents. *Int J Obes* 1997; 21 (12): 1190.
33. Williamson DA, Ravussina E, Wong M y cols.: Microanalysis of eating behavior of three leptin deficient adults treated with leptin therapy. Research Report. *Appetite* 2005; 20: 1-6.
34. Miyatake N, Takahashi K, Wada J y cols.: Changes in serum leptin concentrations in overweight Japanese men after exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 6: 332-337.
35. Van Dielen FMH, Veer CV, Buurman WA, Greve AWM: Leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight-losing individuals. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87 (4): 1708-1716.
36. Cohen P, Yang G, Yu X y cols.: Induction of leptin receptor expression in the liver by leptin and food deprivation. *J Biol Chem* 2005; 280: 10034-10039.
37. Ogier V, Ziegler O, Méjean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A: Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *Int J Obes* 2002; 26: 496-503.
38. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS: Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (4): 1730-1736.
39. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD: Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nature Medicine* 1996; 2 (9): 949-50.

40. Cooling J, Blundell J: Differences in energy expenditure and substrate oxidation between habitual high fat and low fat consumers (phenotypes). *Int J Obes* 1998; 22 (7): 612-18.
41. Ceddia RB, William JWN, Curi R: Comparing effects of leptin and insulin on glucose metabolism in skeletal muscle: evidence for an effect of leptin on glucose uptake and decarboxylation. *Int J Obes* 1999; 23 (1): 75-82.
42. Romon M, Lebel P, Fruchart J-C, Dallongeville J: Postprandial leptin response to carbohydrate and fat meals in obese women. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 247-251.
43. Scarpace PJ, Matheny M, Tümer N, Cheng KY, Zhang Y: Leptin resistance exacerbates diet-induced obesity and is associated with diminished maximal leptin signaling capacity in rats. *Diabetologia* 2005; 48: 1075-1083.
44. Heitmann BL, Lissner L, Osler M: Do we eat less fat, or just report so? *Int J Obes* 2000; 24 (4): 435-42.
45. Westerterp-Plantega MS, Wijckmans-Duijsens NEG, Verboeket-Van de Venne WPG, Graaf KH, Weststrate JA: Energy intake and body weight effects of six months reduced or full fat diets, as a function of dietary restraint. *Int J Obes* 1998; 22 (1): 14-22.
46. Chen MD, Song YM, Lin PY: Zinc may be a mediator of leptin production in humans. *Life Sciences* 2000; 66 (22): 2143-2149.
47. Baltaci AK, Mogulkoc R, Halifeoglu I: Effects of zinc deficiency and supplementation on plasma leptin levels in rats. *Biol Trace Elem Res* 2005; 104 (1): 41-6.
48. Documento do Consenso Latino-Americano sobre Obesidade. *Ministério da Saúde*, 1999.
49. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K y cols.: Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-Escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575.
50. Lo K-M, Zhang J, Sun Y y cols.: Engineering a pharmacologically superior form of leptin for the treatment of obesity. *Protein Engineering, Design & Selection* 2005; 18: 1-10.
51. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M: Inhibition of appetite by nasal leptin administration in rats. *Int J Obes* 2005; 29: 858-863.
52. Schulz C, Paulus K, Lehnert H: Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology* 2004; 145 (6): 2696-2701.