

---

# La leptina y la obesidad: una breve revisión de la literatura actual

---

*Leptin and obesity: a brief review at the current literature*

---

Por Albert Calvet Micó  
albert.calvet@ui1.es

Estudio académico para la asignatura de Bioquímica de la Universidad Isabel I de Castilla, C/ Fernán González, nº 76 CP 09003 Burgos, España

## Resumen

*El presente trabajo académico revisa la evidencia actual acerca de la recién descubierta hormona leptina y su rol en la obesidad desde sus diferentes mecanismos de acción.*

## Introducción

La obesidad es una patología multifactorial, declarada por la OMS como “la epidemia del siglo XXI”<sup>1</sup>.

La leptina, una proteína cuyo descubrimiento es aún bastante reciente, representa una esperanza para entender mejor como el organismo regula el metabolismo y poder así dar un paso adelante hacia la lucha contra esta enfermedad.

Hoy en día hay evidencia de que la leptina y sus receptores juegan un rol crucial en el ser humano como mecanismo sensor del estado energético del organismo a nivel neuroendocrino, tanto regulando el apetito como el gasto energético del metabolismo, pasando por la regulación de los niveles de grasa corporal, la entrada a la pubertad, la fertilidad y hasta el desarrollo del feto en el embarazo.

## Objetivos

Los objetivos del presente estudio académico son:

1. Describir qué son la leptina y la obesidad.
2. Revisar la literatura actual sobre la leptina y los diferentes mecanismos de acción en el cuerpo, con especial énfasis en su rol en el metabolismo y la relación con la obesidad.
3. Investigar y discutir los posibles efectos de la terapia con leptina.
4. Reflexionar y aportar conclusiones a nivel académico.

**Palabras clave:** leptina, obesidad, genética, epigenética, metabolismo, ácidos grasos, ghrelina, neurotransmisores, hipotálamo, exposición al frío

## ¿Qué es la obesidad?

En la actualidad, la obesidad se considera un fenómeno asociado a la sociedad de consumo y se relaciona con los cambios en los hábitos de vida. Se constituye como la enfermedad metabólica más prevalente en los países desarrollados y en vías de desarrollo<sup>1</sup>.

En su evolución estarían implicados diversos factores genéticos predisponentes y factores ambientales (o epigenéticos<sup>2</sup>) que resultan determinantes en el momento del inicio de la enfermedad y de su magnitud y evolución.

Desde un punto de vista fisiológico y cuantitativo, podríamos definir la obesidad como un aumento de composición de grasa corporal, traducido en un incremento del peso, principalmente del tejido adiposo<sup>1</sup>.

Tradicionalmente, se ha considerado como persona obesa aquella que excede más del 120% de su peso teórico o ideal. En la actualidad, se utiliza el IMC (Índice de Masa Corporal) para determinar los diferentes grados de obesidad<sup>1</sup>.

## ¿Qué es la leptina?

En síntesis, la leptina (nombre que proviene de la palabra griega *leptos*, que significa ‘delgado’) es una hormona poli peptídica formada por 146 aminoácidos, descubierta en 1994 por los investigadores Douglas Coleman y Jeffery Friedman durante sus estudios en ratones de laboratorio OB obesos<sup>3</sup>.

Esta hormona es segregada por el tejido adiposo con el objetivo de mediar a través del hipotálamo el balance energético, influyendo directamente en el apetito y así pues por ende al el peso corporal, aunque recientemente algunas investigaciones la han implicado en multitud de procesos del organismo. La acción de la leptina está íntimamente mediada por sus receptores.

El receptor de la leptina es el producto del gen LPER o OB-R y pertenece a la súper-familia de receptores citoquinas de clase I, guardando especial similitud con la citoquina pro-inflamatoria IL-6 (*ver leptina e inflamación*).

En seres humanos se expresan dos formas del receptor de la leptina, la corta (OB-R<sub>S</sub>) se detecta en muchos órganos y se considera ausente de capacidad señalizadora, mientras que la larga (OB-R<sub>L</sub>) es la que posee capacidad para ser activada. Predomina en el hipotálamo, la pituitaria anterior y en pequeñas cantidades en tejidos periféricos<sup>3</sup>.

### **Leptina y obesidad, de la edad clásica a la actualidad**

Hipócrates, el fisiólogo Griego (460 a 370 AC) fue de los primeros de su era en creer que la enfermedad era producida principalmente por factores del entorno a diferencia de sus contemporáneos, que hasta entonces la veían como “un destino divino”, impuesto por los Dioses.

Bajo su punto de vista, los factores determinantes para la buena salud son la dieta adecuada, la práctica del ejercicio físico y la higiene personal. Esta idea ha sentado las bases de la salud prácticamente hasta nuestros días.

No obstante, la ciencia ha evolucionado muchísimo desde sus días y hoy en día disponemos de evidencia científica de que otros factores pueden ser igualmente determinantes.

Prueba de ello es que, aunque estas directrices son ampliamente promovidas en la actualidad por los gobiernos y los medios de los principales países más afectados como mecanismo para luchar contra la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, no están resultando efectivas para frenar el desarrollo de la enfermedad, muy especialmente en los países desarrollados<sup>4</sup>.

En este sentido, el descubrimiento de la leptina y su rol regulador del estado energético del organismo arrojan más evidencia de que tanto mecanismos genéticos como epigenéticos<sup>5</sup> juegan un

papel crítico, no sólo en la obesidad, sino también en el resto de enfermedades modernas vinculadas a ella, tales como la enfermedad cardiovascular, las de origen auto-inmune o el deterioro del sistema nervioso central, entre muchas otras<sup>6</sup>.

Debido a las especificaciones del ejercicio resulta imposible abarcar y desarrollar los múltiples aspectos en los que se encuentra vinculada la leptina. A continuación se enumeraran brevemente algunos de los más importantes.

### **La leptina y la síntesis de ácidos grasos**

La leptina activa en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo la acetyl-CoA carboxilasa, la enzima que se requiere para la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos, y causa un incremento en la oxidación de las grasas. Esto estimula la movilización de los ácidos grasos almacenados a la vez que desestima la acumulación de grasa, poniendo al cuerpo en un estado para la pérdida de peso favorable<sup>7</sup>.

### **Leptina, GH, ghrelina y la regulación del apetito a través de neurotransmisores**

La ghrelina es la hormona que se segrega en el estómago y que estimula el apetito especialmente durante el ayuno, aunque diferentes proporciones de macronutrientes en la dieta han sido reportados como mecanismos reguladores de la ghrelina, a través de señales inhibitoras como la somatostatina, la interleucina 1 $\beta$ , la Hormona de Crecimiento (GH), una dieta alta en grasas o el tono vagal, o bien estimuladoras como el ayuno o una dieta baja en proteína.

La GH se segrega en mayores cantidades en situaciones de ayuno, durante las primeras horas del sueño y cuando el balance hormonal general es catabólico, es decir en presencia de glucagón y baja insulina postprandial, ya que son antagonicas. La leptina juega un rol vital en este aspecto ya que se ha demostrado que este proceso viene facilitado por la capacidad de esta hormona en activarse a sus receptores traspasando con mayor facilidad la barrera encefálica cuando se dan dichas condiciones.

Esta acción de la leptina y la GH es importante regulando a la baja la secreción de ghrelina a nivel del eje intestino-cerebral, estimulando en menor medida la secreción de los neurotransmisores que envían señales estimuladoras al cerebro, causando el apetito descontrolado por la comida: el neuropéptido Y (especialmente relacionado

con el apetito por los carbohidratos) y la proteína r-agouti (agrP)<sup>8</sup>.

### **Resistencia a la leptina y la insulina**

Uno de los causantes de la obesidad más investigados y aceptados en la actualidad es la resistencia a la acción de la hormona insulina, que regula el metabolismo de los glúcidos. Esta resistencia puede venir causada por diversos factores, entre los más comunes se encuentra el síndrome metabólico, que es el conjunto de afecciones del metabolismo que suceden lentamente debido a factores como la mala alimentación y la vida sedentaria.

En esta patología suelen coincidir altos niveles de glucosa en sangre que por un lado facilitan la acumulación de adipocitos mientras que por el otro afectan a las células beta-productoras de insulina del páncreas. A medida que el número de células disminuye, las que quedan deben generar mayores niveles de insulina para poder regular (homeostasis) los mismos niveles de glucosa, lo cual causa un mecanismo de retroalimentación negativo que sobrepasa al organismo, agotando cada vez más la capacidad de generar insulina y de los adipocitos de reconocerla. El fallo total puede terminar causando diabetes de tipo I<sup>9</sup>.

Hoy en día se conoce que la leptina y sus receptores participan en este mecanismo y que la resistencia a la leptina precede a la resistencia a la leptina<sup>10</sup>.

### **Leptina y la inflamación**

La última investigación científica parece estar cada vez más de acuerdo en que la obesidad es un estado pro-inflamatorio, motivo por el cual está tan íntimamente vinculada con la enfermedad cardiovascular<sup>11</sup>, las enfermedades degenerativas o las respuestas auto-inmunes, como por ejemplo el asma o la artritis reumatoide.

Numerosos estudios demuestran que las adipocinas del tejido adiposo que ha crecido en exceso segregan citoquinas pro-inflamatorias, proteínas y prostaglandinas entre las que se encuentran la IL-6, el factor de necrosis tumoral alfa (TFN- $\alpha$ ) o la proteína C-reactiva, entre otras.

La IL-6 y la leptina son proteínas estructuralmente muy parecidas y se postula que niveles muy elevados de leptina (que es proporcional a los niveles de grasa como ya se ha visto) podrían generar esta cascada pro-inflamatoria en respuesta<sup>12</sup>.

### **La leptina como hormona maestra**

El descubrimiento de la leptina como hormona que orquesta la regulación del estado energético del organismo está directamente vinculado también con la función de la tiroides y por ende el resto de hormonas endocrinas.

En una regulación a la baja de los niveles de leptina en sujetos normales, como puede ser a causa de la restricción calórica, o bien por causa de resistencia a la leptina, la segregación de hormona reguladora de la tirotrópina (TRH) a nivel del NPV se ve también regulada a la baja, como mecanismo natural para evitar el consumo de energía en época de carencia de nutrientes. Esto puede representar un problema en situaciones como por ejemplo la obesidad, donde hay abundancia de nutrientes pero hay una alta resistencia a la leptina, como ya se ha comentado.

La supresión de TRH afecta al resto de la cascada hormonal. La secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH) que manda la señal para producir las hormonas tiroideas T4 (forma mayormente inactiva) y T3 (forma finalmente activa) también se ve reducida. Esto puede cursar en un estado de hipotiroidismo central, que afecta en cascada al resto del metabolismo ya que implica mayor generación de T3 reversa<sup>13</sup> que compite con el colesterol por la cascada hormonal, ya que es precursor directo de la pregnenolona que se usa para derivar las hormonas esteroides sexuales, como la DHEA, progesterona y la testosterona –en caso de los hombres-, o el estradiol en el caso de las mujeres.

Esta competición de la T3 reversa y el cortisol por el colesterol se conoce como síndrome del robo de pregnenolona y juega un rol vital no sólo en la obesidad e hipotiroidismo, que suelen ir de la mano, sino también en la fatiga adrenal<sup>14</sup>, el sobre-entreno en hombres, andropausia acelerada, o la tríada de la atleta en mujeres, siendo esta desregulación del balance hormonal investigado también como posible causa de la esterilidad en ambos sexos.

### **La leptina exógena como terapia**

Dado el importante papel de la leptina como reguladora del metabolismo, ha habido numerosos estudios en la última década intentado averiguar cómo afectaría la administración de leptina como terapia contra la obesidad.

La investigación realizada hasta el momento parece arrojar resultados mixtos. En un estudio los

investigadores encontraron que la suplementación con leptina en animales obesos no contribuyó significativamente en la ingesta calórica<sup>15</sup>.

En cambio, otros estudios con los ya mencionados ratones Ob/Ob han demostrado que la administración de leptina recombinante tiene efectos drásticos sobre diversos parámetros metabólicos de estos ratones<sup>16</sup>. Cabe tener en cuenta que estos ratones tienen una modificación genética de la leptina que puede propiciar que su acción sea mayor en este caso concreto.

Por lo que respecta a humanos, hoy por hoy no parece haber evidencia demostrada de que la aplicación de leptina sea un mecanismo efectivo para combatir la obesidad en la mayoría de casos, aunque sí ha demostrado cierta eficacia en sujetos con una deficiencia congénita, similar a la de los ratones Ob/Ob<sup>17</sup>.

Se postula pues, que la terapia con leptina exógena pueda jugar un papel más importante con personas con defecto congénito del gen implicado, no resultando tan crucial en el espectro general de la población.

Por este motivo, se ha especulado que la resistencia a la leptina, de manera similar a como pasa con la resistencia a la insulina, y con la que está relacionada como ya se ha visto, pueda ser el área más interesante de investigación para la mayoría de la población, ya que el hecho de que en sujetos obesos —donde la leptina es elevada a causa del gran número de adipocitos— no se de una regulación natural, resulta desconcertante.

Esto hace evidente que hace falta mucha más investigación para comprender cómo funciona esta hormona y sus receptores, especialmente en humanos y en distintos casos, que contemplen tanto mutaciones de los genes implicados en la obesidad como la ausencia de estas mutaciones.

### **El rol de la alimentación en la resistencia a la leptina y la insulina**

Experimentos con diferentes tipos de dieta han demostrado que, en general, una nutrición controlada, en el marco de una dieta hipo-calórica que consiga bajar peso en los sujetos suele venir acompañada de mejoras en todos los marcadores de síndrome metabólico, obesidad y enfermedad cardiovascular.

No obstante, en la actualidad parece que el rol de las dietas bajas en carbohidratos está demostrando efectos sobre ciertos biomarcadores de manera más significativa que dietas con mayores

contenidos de carbohidratos, especialmente en cuando se encuentran como forma de azúcares añadidos. Hay mucha evidencia de que la restricción de estos alimentos tiene un efecto protector en la resistencia a la insulina<sup>18</sup>, que va íntimamente vinculada a la resistencia a la leptina por los mecanismos discutidos en los puntos anteriores.

### **Leptina y exposición al frío**

Finalmente, investigación reciente ha puesto de manifiesto que la exposición al frío podría tener efectos positivos reestableciendo la sensibilidad de los receptores de la leptina. Parece guardar relación, de nuevo, con la regulación de la tiroidea, el apetito y las proteínas desacoplantes UC1 y UC3 que activan la termogénesis a partir del tejido adiposo marrón (BAT)<sup>19</sup>.

Se cree que este podría ser un mecanismo heredado, como mamíferos, para soportar las épocas frías, y que se podría aprovechar hoy en día como mecanismo alternativo a la dieta y el ejercicio en la lucha contra la obesidad.

### **Conclusiones**

1. La obesidad es una enfermedad multifactorial con etiología tanto genética como epigenética.
2. La leptina es una hormona descubierta recientemente que juega un papel fundamental en la regulación del metabolismo energético a través del hipotálamo.
3. La leptina afecta al organismo a través de multitud de mecanismos e interactuando con otros sistemas. Algunos de estos mecanismos aún no se entienden completamente.
4. La administración de leptina para tratar la obesidad parece prometer especialmente en el caso de sujetos con alteraciones en el gen que codifica la proteína mientras que en sujetos normales los resultados son contradictorios. Se requiere aún mucha investigación en este campo.
5. Hoy por hoy, se sigue confiando en el ejercicio y la nutrición como principales mecanismos al alcance de la sociedad para combatir la obesidad. Destacan el rol de estrategias controvertidas como las dietas bajas en carbohidratos o la exposición al frío como posibles vías alternativas o complementarias.

---

## Referencias

---

- <sup>1</sup> Moreno Esteban, Basilio, Susana Monereo Megías and Julia Alvarez Hernández. *Obesidad*. [en línea] Madrid: Díaz de Santos, 2000.
- <sup>2</sup> Milagro, Fermín and José Alfredo Martínez. "*Epigenética en obesidad y diabetes tipo 2: papel de la nutrición, limitaciones y futuras aplicaciones*." [en línea]. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (2013)
- <sup>3</sup> Simón, Carlos. *El endometrio humano*. [en línea] Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2009.
- <sup>4</sup> Hawley, JA and MJ Gibala. "*What's new since Hippocrates? Preventing type 2 diabetes by physical exercise and diet*." [en línea] *Diabetologia* 55, no. 3 (2012): 535--539.
- <sup>5</sup> Herrera, Blanca M, Sarah Keildson and Cecilia M Lindgren. "*Genetics and epigenetics of obesity*." *Maturitas* 69, no. 1 (2011): 41--49
- <sup>6</sup> Remacle, C and B Reusens. *Functional foods, ageing and degenerative disease*. [en línea]. Boca Raton, FL: CRC Press, 2004.
- <sup>7</sup> Gao, Su, Kimberly P Kinzig, Susan Aja, Karen A Scott, Wendy Keung, S Kelly, Ken Strynadka, Shigeru Chohnan, Wanli W Smith, Kellie LK Tamashiro et al. "*Leptin activates hypothalamic acetyl-CoA carboxylase to inhibit food intake*." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, no. 44 (2007): 17358--17363
- <sup>8</sup> Inui, Akio, Akishiro Asakawa, Cyril Y Bowers, Giovanni Mantovani et al. "*Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ*." [en línea] *The FASEB Journal* 18, no. 3 (2004): 439—456
- <sup>9</sup> Kahn, SE. "*The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes*." *Diabetologia* [en línea] 46, no. 1 (2003): 3—19
- <sup>10</sup> Shimomura, Iichiro, Robert E Hammer, Shinji Ikemoto, Michael S Brown and Joseph L Goldstein. "*Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy*." *Nature* 401, no. 6748 (1999): 73--76
- <sup>11</sup> John P. Cooke, MD, PhD; Roberta K. Oka. "*Does leptin cause vascular disease?*" *American Heart Association*. [en línea] (2002): 106:1904-1095.
- <sup>12</sup> Rajendran, Karthick, Nalini Devarajan, Manohar Ganesan and Malathi Ragunathan. "*Obesity, Inflammation and Acute Myocardial Infarction-Expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in Chennai based population*." *Thromb J* 10, no. 1 (2012): 13—17
- <sup>13</sup> Flier, Jeffrey S, Mark Harris, Anthony N Hollenberg and Others. "*Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring*." [en línea] *Journal of Clinical Investigation* 105, no. 7 (2000): 859—861
- <sup>14</sup> Cleare, Anthony J. "*The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome*." *Endocrine reviews* 24, no. 2 (2003): 236
- <sup>15</sup> Walder K, Lewandowski P, Morton G et al. "*Leptin resistance in a polygenic, hyperleptinemic animal model of obesity and NIDDM: Psammomys obesus*". *Int J Obes* (1999); 23 (1): 83-9.
- <sup>16</sup> Hwa JJ, Fawzi AB, Graziano MP et al. "*Leptin increase energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in ob/ob mice*". *Am J Physiol* (1997); 272 (4 pt2): R1204-R9.
- <sup>17</sup> Farooqi, I Sadaf, Giuseppe Matarese, Graham M Lord, Julia M Keogh, Elizabeth Lawrence, Chizo Agwu, Veronica Sanna, Susan A Jebb, Francesco Perna, Silvia Fontana et al. "*Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency*." *Journal of Clinical Investigation* 110, no. 8 (2002): 1093--1103
- <sup>18</sup> Leite, Jose O, Ryan Deogburn, Joseph C Ratliff, R Su, Jeff S Volek, Mary M Mcgrane, Alan Dardik, Fern and Maria Luz Ez. "*Low-carbohydrate diet disrupts the association between insulin resistance and weight gain*." *Metabolism* 58, no. 8 (2009): 1116--1122
- <sup>19</sup> Dutra, SCP, EG Moura, AL Rodrigues, PC Lisboa, I Bonomo, FP Toste and MCF Passos. "*Cold exposure restores the decrease in leptin receptors (OB-Rb) caused by neonatal leptin treatment in 30-day-old rats*." [en línea] *Journal of Endocrinology* 195, no. 2 (2007): 351--358