

Leptina como indicador hormonal de obesidad en niños y adolescentes

Leptina as a hormone indicator of obesity in children and adolescents

Belkis Xiomara Clavijo¹, Katerin Xiomara Rivera¹, Samia Alexandra Villarreal¹, Johana Moscoso²

Recibido: 11 de noviembre de 2017

Aceptado: 12 de diciembre de 2017

Resumen

La obesidad es una enfermedad metabólica caracterizada por la acumulación excesiva de grasa corporal como consecuencia de un ingreso calórico superior al gasto energético; Es una afección crónica y compleja, dentro del grupo de patologías no transmisibles que afectan tanto a la población infantil como adulta a nivel mundial, que se desarrolla por diferentes causas dadas por factores genéticos, la alimentación, ingesta calórica, sedentarismo, condiciones sociales y económicas del individuo. Estos mecanismos son regulados por señales que ocurren entre el tracto gastrointestinal y el Sistema Nervioso Central (SNC), permitiendo un mantenimiento relativamente estable y constante del peso corporal. Actualmente, una de las propuestas para explicar el sobrepeso y la obesidad es mediante la leptina debido a su asociación frente al control del apetito y su intervención en la regulación del gasto energético, por ende; el peso corporal. Diversos estudios mencionan que existe una fuerte correlación entre los niveles de leptina sérica y el porcentaje de grasa por lo que se relaciona directamente con el desarrollo de la obesidad tanto en niños como en adultos. En este trabajo se analizan algunos aspectos relacionados con la fisiología de la hormona leptina y también en las consecuencias patológicas que causan la alteración en los niveles séricos de leptina en el organismo. El propósito de este artículo es hacer una revisión sobre el papel de la leptina y los mecanismos por los cuales regula las vías de señalización para el funcionamiento correcto en fisionomía homeostática y determinar los posibles cambios fisiológicos y genéticos que conllevan al desarrollo de la obesidad en los niños y adolescentes.

Palabras claves: Leptina, obesidad central.

1. Estudiantes de bacteriología y laboratorio clínico, semillero de investigación Ecza, programa de bacteriología y laboratorio clínico, facultad de ciencias de la salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá D.C., Colombia.

2. Bacterióloga y laboratorista clínico, magíster en ciencias biológicas, directora del programa de bacteriología y laboratorio clínico, investigadora principal grupo ecza, programa de bacteriología y laboratorio clínico, facultad de ciencias de la salud, Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca, Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: jperpe@unicolmayor.edu.co

Abstract

Obesity is a metabolic disease characterized by the excessive accumulation of body fat as a consequence of a caloric intake higher than energy expenditure; It is a chronic and complex condition, within the group of non-communicable diseases that affect both the child and adult population worldwide, which develops due to different causes given by genetic factors; feeding; caloric intake; sedentary lifestyle; social and economic conditions of the individual. These mechanisms are regulated by signals that occur between the gastrointestinal tract and the Central Nervous System (CNS), allowing a relatively stable and constant maintenance of body weight. Currently, one of the proposals to explain overweight and obesity is through leptin due to its association with the control of appetite and its intervention in the regulation of energy expenditure, therefore; body weight. Several studies mention that there is a strong correlation between serum leptin levels and fat percentage, which is directly related to the development of obesity in both children and adults. In this paper we analyze some aspects related to the physiology of the hormone leptin and also in the pathological consequences that cause the alteration in the serum levels of leptin in the organism. The purpose of this article is to review the role of leptin and the mechanisms by which it regulates the signaling pathways for correct functioning in homeostatic physiognomy and to determine the possible physiological and genetic changes that lead to the development of obesity in the children and adolescents.

Keywords: Leptin, central Obesity.

Introducción

La obesidad es una patología extendida mundialmente, con una alta prevalencia en países desarrollados y así mismo en vías de desarrollo, genera indiscriminadamente problemas de salud pública en la población; donde el exceso de almacenamiento energético se convierte en un aumento del tejido adiposo siendo el resultado de una alteración de la reserva calórica y energética del paciente, es decir; un exceso de energía consumida que no es proporcional frente al gasto que se realiza en actividad física, una de las causas de este problema son el sedentarismo y las actividades humanas en los últimos años, ya que la industria alimentaria ha logrado que las personas se guíen más por sus sentidos que por sus necesidades metabólicas; haciendo que se derive este problema por combinaciones multifactorial ya sean ambientales, neuroendocrinos o también por alguna predisposición hereditaria (genética). Entre los desbalan-

ces neuroendocrinos encontramos la leptina como desencadenante de múltiples investigaciones para establecer su función en los diferentes mecanismos que rigen la homeostasis energética en el cuerpo generando enfermedades asociadas tales como diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diversas variedades de cáncer.

Inicialmente se conocieron sus efectos sobre el control de la alimentación y del gasto energético ahora también se asocia diversas acciones en el cuerpo como reproducción, la función inmune, el tono vascular y otros más generando una amplia rama de investigación por cubrir. Cuando se comenzó a comprender este complejo mecanismo de retrocontrol metabólico, se ubicó a la leptina como una hormona anti obesidad y por ello se la bautizó leptina del griego "leptos" que significa fino, circula en la sangre y actúa en el sistema nervioso central, regulando parte de la conducta alimenticia y el balance de la energía;

cabe aclarar que la leptina no sólo tiene relación con el síndrome metabólico, sino también con varios otros procesos patológicos pero en el caso del siguiente trabajo se hará su correspondiente análisis para hacer énfasis en la obesidad y la posible leptino resistencia.

Obesidad

La obesidad se define como una condición dada por la acumulación excesiva de grasa corporal, consecuencia de un desbalance en el ingreso calórico que no es proporcional al gasto energético del individuo (1), generando fallas en la homeostasis del sistema logrando así una mayor carga y producción de adipocitos en el paciente, los cuales intervienen directamente en el almacenamiento de energía expresada en forma de triglicéridos como reservorio energético y como resultado daños a nivel fisiológico y neuroendocrino que evita la regulación de los aportes, los gastos y/o almacenamiento de las reservas de dicha energía (2). De acuerdo con las estadísticas, en 2010 se registraron 3.4 millones de decesos a causa de este padecimiento a nivel mundial, provocando más muertes que la desnutrición (1). Indicando que a nivel mundial, alrededor de 1,700 millones de adultos padecen sobrepeso, y cerca de 312 millones de personas sufren de obesidad¹.

En la actualidad, la obesidad es considerada dentro del grupo de enfermedades crónicas que afectan tanto a la población infantil como adulta a nivel mundial, constituye una de las principales enfermedades no transmisibles del Siglo XXI. En la actualidad, tanto a nivel mundial como en Colombia, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública y aunque en Latinoamérica los datos son limitados las estadísticas nos dan un reflejo del aumento progresivo y preocupante del sobrepeso/obesidad que se presenta en niños y adolescentes. "En Argentina en el 2010 (10 a

11 años de edad) se tiene un 27,9% (incluida la obesidad); Brasil pasó del 4,1% en 1974 (6 a 18 años de edad) al 22,1% en el 2005 (7 a 10 años de edad) también sumados sobrepeso y obesidad; Costa Rica en el 2003 (7 a 12 años de edad) tenían sobrepeso el 34,5% y obesidad el 26,2%; México pasó del 17,9% de sobrepeso y 9% de obesidad en el 2006 (5 a 11 años de edad) al 20,2% y 14,6% en 2012 respectivamente, y del 21,3% de sobrepeso y del 11,9% de obesidad (12 a 19 años de edad) al 21,6% y 13,3% respectivamente en el mismo período" (3). En Colombia en la encuesta nacional de salud de la situación nutricional (ENSIN) 2010, con IMC como parámetro, en menores de 5 años el 1% se encuentra en obesidad severa, el 5,2% en obesidad y el 20,2% en sobrepeso. En el grupo de 5 a 17 años, el 4,1% son obesos, el 13,4% están en sobrepeso y el 17,5% en riesgo (4).

La obesidad ha sido definida como una enfermedad que aparece por influencia interactiva que puede ser multifactorial ya sea por determinantes ambientales, metabólicos, celulares y/o moleculares (5). Actualmente, niños y adolescentes sustituyen actividades físicas por hábitos que los encierran en la tecnología como ver la televisión, jugar videojuegos y visitar redes sociales (6) por tiempos prolongados manteniéndolos en un estado de sedentarismo constante y aumentando la desmotivación hacia el gasto calórico, sumado también con un desbalance alimenticio con dietas que contienen alta ingesta de calorías y carbohidratos. Por otra parte, los factores genéticos favorecen o predisponen la capacidad de acumular energía en forma de grasa, ayudando a que se disminuya la habilidad del organismo para liberarla en forma de calor, lo que se denomina como elevada eficiencia energética del obeso (5).

Investigaciones sobre el equilibrio homeostático nos refieren a la comunicación neuroendocrina mediante mecanismos específicos que

posee nuestro sistema para transmitir información dependiendo del estado fisiológico y el tamaño de las reservas de energía donde las vías de señalización hormonales tales como las mediadas por la leptina son importantes, debido a su función de regular el apetito, el gasto de energía y la homeostasis de glucosa, así como ciertas moléculas que tienen roles específicos en el sistema regulador del peso corporal (7).

Teniendo en cuenta lo que se ha nombrado anteriormente y basados en la literatura científica descrita se entiende que un individuo que presenta cambios a nivel corporal como aumento del contenido calórico presenta una alteración hormonal que incluye un grupo de adipoquinas como adiponectina y leptina esta última es un eje importante en el desarrollo de la obesidad y marcador en cuanto al logaritmo diagnóstico (8).

La obesidad en niños y adolescentes

La obesidad como patología en edades tempranas presenta especificaciones basadas en: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento; los cuales deben ser tomados en cuenta a la hora de establecer un logaritmo de procedimientos enfocados en una óptima valoración en pro del niño y/o adolescente con dicha patología.

Como consecuencia a largo y corto plazo que se dan a causa de la obesidad tenemos la resistencia a la insulina (elevación de los niveles de insulina sin alteración de la glucemia) como primera alteración a nivel metabólico de los hidratos de carbono asociadas a la obesidad infantil (9-13), no estando caracterizado en las definiciones del síndrome metabólico, por lo que se evidencia que los niños no reproducen las mismas alteraciones que los adultos afectados de obesidad debido a que tienen cambios diferentes (14), y aunque la obesidad ya se considera como patología

en la niñez también se ve presente causando comorbilidades en patologías respiratorias y cardíacas; determinando afectaciones psicológicas que interfieren en sus relaciones sociales y ocasionando alteraciones ortopédicas y de la marcha, repercutiendo en la capacidad de realizar actividades físicas (15) disminuyendo el rendimiento tanto en actividades físicas cotidianas como en actividades deportivas.

El desarrollo de la obesidad causa cambios a nivel histológico, metabólico y endocrino en el tejido adiposo blanco (TAB) dando por diversos factores como:

- 1) La capacidad del tejido adiposo blanco para la captación de adipocitos nuevos desde los adipocitos inmaduros donde el incremento excesivo adipocitario desempeña un papel esencial.
- 2) La capacidad de dicho tejido para producir proteínas de quimioatracción (quimioquinas), que precisan el aumento de los subtipos proinflamatorios de monocitos y macrófagos.
- 3) El cambio en la secreción de tipo endocrino de adipoquinas de los adipocitos hipertróficos o aumentados, en comparación con el de adipocitos de tamaño menor (14).

Como tratamiento para la obesidad infanto-juvenil no existe ningún agente farmacológico aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la obesidad en niños menores de 18 años (15-16); anexando también que intervenciones quirúrgicas como la cirugía bariátrica en este periodo etario se restringen, de forma casi exclusiva; por lo que se deben tomar en cuenta programas de actividad física (jugar al aire libre, participar en las tareas domésticas, ir al colegio o instituto caminando, subir y bajar escaleras en lugar de utilizar el ascensor, reduciendo el sedentarismo; limitando las horas de

televisión o videojuegos y retirar los aparatos tecnológicos de sus habitaciones) en los niños y adolescentes como tratamiento de la obesidad ya que por dichos métodos empleados por más de una hora al día como medio para control del peso y la salud cardiovascular se pueden disminuir temporalmente el porcentaje de grasa corporal para así lograr un incremento del gasto energético, acompañado de una base dietaria baja en la ingesta de carbohidratos, glúcidos y grasas para así disminuir de manera progresiva el IMC medida utilizada para determinar el grado de obesidad la cual relaciona la talla y el peso, clasificando un individuo obeso a aquel que presenta un IMC al percentil 97 para edad y sexo (16-37) y las comorbilidades metabólicas sobre esta base, en la población infantil y adolescente con sobrepeso u obesidad.

En cuanto a las pautas alimenticias, las intervenciones de índole nutricional en niños y adolescentes son de corta duración y de una calidad deficiente, no evaluando la pérdida de peso en periodos prolongados, por lo que no se conoce que dieta puede ser más efectiva para el tratamiento a la obesidad en niños (14).

Existe un sin número de aplicación e intervención clínica a nivel fisiopatológico, sin embargo no se cuenta con suficiente información que encamine la actitud clínica del pediatra frente a la obesidad infantil, su logaritmo de diagnóstico y posterior tratamiento (36).

La obesidad como ya la definimos se basa en un exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa, es decir, se caracteriza por un aumento del tejido adiposo, que no guarda proporción con el depósito proteico ni de hidratos de carbono por factores ambientales y factores neuroendocrinos con una cierta predisposición genética en algunos casos. Por eso el descubrimiento de la leptina (18), hormona secretada por el tejido adiposo, fue el detonante para el inicio de una serie de descubri-

mientos que han permitido grandes avances en la fisiología de la regulación del peso corporal, revolucionando y revitalizando arcaicos conceptos del balance energético y del control de la adiposidad (18).

Sin embargo, la presencia de obesidad en niños y adolescentes es consecuencia de varios factores que difieren del sustrato genético individual y la relación dada por la ingesta y el gasto energético, ya que intervienen también patologías de origen endocrino tales como hipertiroidismo, deficiencia de GH, hipercortisolismo, además de estar implicado también procesos patológicos y terapéuticos que afectan directamente al área hipotálamo-hipofisaria (38-41).

La Leptina

La leptina, del griego "leptos" (delgado), es una proteína circulante de 16 kDa con actividad hormonal (9), secretada por el tejido adiposo, codificada en el gen *Ob* compuesta por 146 aminoácidos (5) descubierta gracias a un estudio que se llevó a cabo por Jeffrey Friedman y Cols en el cual buscaban determinar la causa de la anormalidad genética en ratones que presentaban un síndrome caracterizado por obesidad, gasto energético disminuido, resistencia a la insulina, entre otros (38). La leptina tiene en su estructura dos residuos conservados de cisteína (uno en el ciclo CD y el residuo C-terminal) que forman un puente disulfuro, que tiene como función brindarle una óptima, correcta estabilidad no solo estructural, sino también de secreción y actividad biológica a la hormona (11), dichas características estructurales presentan similitud a las que podemos encontrar en el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y las citocinas como la interleucina-6 (IL-6), clasificando así a la leptina como una citocina de cadena larga (12). Su relación con la obesidad se debe a que se encarga de regular el balance energético,

controlando el apetito y el metabolismo de las grasas y los glucidos (5). Esta es sintetizada en el adipocito, sin embargo se encuentra en otros tejidos y órganos como el hipotálamo, la hipófisis, la placenta, el músculo esquelético, la mucosa gástrica y el epitelio mamario (8).

Los niveles circulantes de leptina en son directamente proporcionales a la grasa corporal. Estos niveles van desde 5 a 10 ng / ml en individuos sanos y de 40 a 100 ng / ml en individuos obesos (10). Un aumento transitorio ocurre durante una comida, mientras que los niveles de leptina disminuyen con el ayuno, evocando cambios profundos en el balance de energía y los niveles de hormonas (10), otros factores implicados en la reducción de su expresión comprende la testosterona y las hormonas tiroideas como deficiencia congénita que afecta directamente el gen secretor (39-42) secreción de la leptina también está mediada por el ritmo circadiano, es secretada de manera pulsátil (un pulso cada 45 minutos) (43-45) donde de igual forma, existe un ritmo de secreción durante el día para ambos sexos (46-47).

Por lo anterior se sabe que su concentración se eleva gradualmente durante el día y alcanza un pico alrededor de la medianoche, para así disminuir hasta el inicio de un nuevo ciclo que inicia con la aparición de la luz solar. Este patrón depende también de la alimentación, es decir que los niveles circulantes de leptina son altos en las primeras horas de la ingesta de un alimento, es la encargada de brindar la sensación de saciedad después del consumo de alguna comida. Por lo anterior; el tejido adiposo al liberar leptina, envía señales al cerebro para inhibir el apetito. por lo que teóricamente, las personas obesas deberían tener niveles bajos de leptina indicando alguna depleción o falla genética en la expresión de la hormona; pero lo que ocurre en la mayoría de los casos nos indica que "el transporte de esta hormona [a través de la sangre hasta el cerebro] está limi-

tado y la persona sigue comiendo a pesar de tener niveles altos de leptina en la sangre", indica el profesor Bartolomé Burguera, director del Programa de Endocrinología y Obesidad de la Clínica Cleveland (Ohio) (17).

La leptina es una de las hormonas generadas en el adipocito, que además de tener la función de regular el peso corporal también está actualmente en el estudio de diversas acciones que recién empiezan a ser comprendidas.

El descubrimiento de esta hormona logró avances en los mecanismos que manejan la alimentación y el gasto energético, notando que la insulina, hormona secretada por las células β de los Islotes del páncreas, mediante la hiperinsulinemia, tiene un papel trascendental en los trastornos de índole metabólica ligado a la obesidad (21).

A pesar de la gran importancia que cobra la insulina en el proceso metabólico, la leptina juega un papel importante en cuanto a las señales de adiposidad, y con ello determinar el control central a corto y largo plazo del peso corporal, la concentración de esta hormona genera una visión en cuanto al estado genético presencia de adipocitos de un individuo, que ocasiona una acción inmediata por parte del SNC (41).

Aunque la falta de métodos estandarizados de análisis automatizados actualmente disponibles como biomarcadores; La leptina podrían ser potencialmente un factor pronóstico como marcador de obesidad al estar implicada en varios procesos metabólicos de importancia clínica, como el control para la iniciación de la pubertad y mantenimiento de los ciclos reproductores tomando como referencia niveles críticos de adiposidad y el nivel de grasa corporal evaluada por medio de la leptina (48-50).

Señalización neuronal de la leptina

El eje adipocito-hipotálamo-hipofisario es la vía principal de información directamente al sistema nervioso central de las reservas de energía del organismo en forma de triglicéridos (14).

La leptina que es producida directamente en los adipocitos, actúa principalmente en el núcleo arqueado del hipotálamo, a través de un receptor directo y específico, ayudando a la activación de las neuronas que producen proopiomelanocortina (POMC) que ejerce su acción supresora del apetito por medio del receptor de melanocortina número cuatro (MC4R) (19).

Las variaciones de uno o varios de los genes inmersos en esta vía de señalización causan una interferencia marcada en la señalización de la saciedad y van ligadas a la gravedad de las formas de la obesidad en infantes con inicio precoz (14).

Entre estas variaciones se destaca por ser las más frecuentes las del gen MC4R, sin embargo se han evidenciado casos en obesidad asociados a genes de leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), proopiomelanocortina (POMC), proconvertasa 1 (PCSK1), proconvertasa 2 (PCSK2) y PPAR γ (14).

La señalización de la leptina a nivel hipotálamica presenta un papel importante en la ingesta de alimentos y el control del balance de energía, donde con frecuencia se ve afectada en individuos obesos (19). En un estudio reciente de Dhiraj G se demuestra como la histona deacetilasa 5 (HDAC5) es un regulador de la señalización de leptina y el equilibrio de energía del organismo, siendo demostrado por un estudio realizado en ratones donde aumentaron la ingesta de alimentos y una mayor obesidad inducida por la dieta alta en ácidos grasos. La inhibición farmacológica y genética de la actividad de HDAC5 en el hipotálamo medio basal

aumenta la ingesta de alimentos y modula las vías implicadas en la señalización de la leptina (19), la sensibilidad a la hormona se altera sustancialmente en ratones con pérdida de función HDAC5 indicando que la sobreexpresión hipotalámica de HDAC5 mejora la acción de la leptina y protege parcialmente contra la resistencia a la leptina y la obesidad; demostrando la actividad del hipotálamo HDAC5 como regulador en la señalización de la leptina que adapta la ingesta de alimentos y el peso corporal a nuestro entorno dietético (19). También a nivel neuronal la HDAC5 se expresa en las neuronas proopiomelanocortina (POMC) y con proteínas de Agouti reguladas por el entorno dietético (22), donde las neuronas de proyección central como las POMC o las AGRP dentro del núcleo arqueado hipotalámico (ARC) son puntos de primarios de recepción de la leptina y estimulan o inhiben las neuronas de segundo orden a través de proyecciones glutamatérgicas a numerosas áreas del cerebro y núcleos hipotalámicos (20) por ende cuando existe una falla en activar la señalización de la leptina en las neuronas AGRP y POMC es una característica clave de la "resistencia a la leptina" y representa un evento fundamental en el desarrollo de la obesidad inducida por la dieta y sus secuelas comórbidas. El hallazgo de que HDAC5 tiene un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la leptina afirma con una serie considerable de hallazgos que evidencian que si existe una señalización alterada de la leptina también existirá la pérdida de la función HDAC5 (23).

De lo anterior se puede denominar a HDAC5 como un nuevo regulador de la homeostasis metabólica y un componente importante de la señalización de la leptina, donde la expresión hipotalámica de Hdac5 se regula por la disponibilidad de nutrientes y en acción conjunta de la leptina, lo que revela un ciclo de retroalimentación completamente funcional indicando una correlación directa sobre la ingesta de alimentos y el control del peso corporal (19).

Además de las interacciones de la leptina con otros marcadores hormonales también existe relación con variedad de células implicadas en la regulación del apetito entre ellas se destacan un gran número de neuronas que secretan endocannabinoides que propician un ambiente de señales responsables del comportamiento alimentario del individuo (44).

Resistencia a la leptina y obesidad

La resistencia a la leptina puede alterar las funciones periféricas fisiológicas de la leptina, como el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos junto con la utilización intestinal de nutriente ya que el efecto de la hormona tiene repercusión no solo el tejido adiposo sino también en el hígado, el músculo esquelético y la función intestinal junto con las relaciones que lo acompañan con la obesidad inducida por la dieta (25). Las personas con obesidad muestran un aumento marcado de los niveles circulantes de leptina y una disminución de los niveles de adiponectina, lo que sugiere resistencia a la leptina y deficiencia de adiponectina (25-26).

La deficiencia de la leptina debida a la mutación en el gen que la produce determina la presencia de la obesidad, se ha sugerido que la obesidad es producida porque después de concentraciones de esta hormona el sistema de transporte hematoencefálico se satura o se produce una alteración en sus receptores en el plexo coroideo (24).

Por este estado de resistencia una gran cantidad de personas obesas tienen un apetito exagerado, a pesar de tener niveles elevados de leptina, es decir esta hormona genera información errónea pues no es registrada en el cerebro creando una respuesta disminuida (24).

Debido a este estado de resistencia es que la gran mayoría de los obesos tienen un apetito

exagerado (hiperfagia) a pesar de tener un exceso de leptina, o sea, esta hormona manda una información que no es registrada por el cerebro produciendo una disminución en la respuesta. Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la cantidad de grasa corporal, la cual es mayor en los depósitos subcutáneos que en los viscerales..

En 2005, la FID recomienda que tanto la leptina como la adiponectina, como biomarcadores del tejido adiposo, pueden ser incluidas en la investigación para mejorar el diagnóstico de enfermedades metabólicas (27).

Leptina y pérdida de peso

La leptina proporciona una señal al cerebro con respecto a los niveles de los depósitos de grasa en el organismo.

La administración exógena de leptina en dosis suficientes para elevar las concentraciones circulantes de leptina por encima del valor basal da como resultado un efecto anorexígeno (efectos reductores de peso de la proteína plasmática codificada por el gen *obes*) transitorio (29).

La administración de leptina puede ser utilizada en variedad de patologías incluyendo, desórdenes metabólicos tales como, resistencia a la insulina dislipidemia, esteatosis hepática y obesidad, en las cuales los niveles o concentración plasmática de la hormona se encuentra alterada (45).

Aunque por ahora los datos son limitados frente a la administración de leptina exógena como terapia se cree que no es muy efectiva para inducir la pérdida de peso como una intervención independiente (30). La eficacia limitada de altas dosis de leptina para promover la pérdida de peso en sujetos durante la restricción calórica sugiere que la leptina po-

dría ayudar a prolongar el período de pérdida de peso o aumentar la cantidad de peso perdido dentro de un cierto período de tiempo, si se administra junto con "agente sensibilizador de la leptina" (30) estas dosis podrían superar los efectos del balance energético negativo sobre la respuesta de la leptina. Sin embargo, es más probable que la leptina sea más efectiva como terapia de mantenimiento del peso en personas que previamente perdieron peso. El aumento de la leptina a niveles previos a la pérdida de peso resulta en una reducción potente de la oposición metabólica y conductual a la pérdida sostenida de peso, al señalar la adecuación nominal de las reservas que regulan la homeostasis energética. Estas mismas diferencias contextuales en respuesta a la leptina pueden pertenecer a los agentes farmacológicos diseñados para ayudar en el tratamiento médico de la obesidad; su mayor eficacia puede estar en el estado de reducción de peso (30-32).

Existe una gran variedad de aplicación clínica de diferentes dosis de leptina en pacientes que presentan obesidad sin embargo no se logró evidenciar cambios significativos en cuanto a la ingesta por efecto de un estado de saciedad o reducción del peso corporal, por ello se propone la combinación con un péptido secretado por el páncreas con efecto saciante, el cual proporciona mayor intervención a nivel del SNC (46).

En el estudio realizado en el 2014 por Simons et al (33), se evidencia que no hubo un aumento de la Presión arterial con la administración de leptina a pacientes con deficiencia de leptina lo cual puede suceder por:

- La magnitud del efecto de la leptina en la PA puede ser demasiado pequeña como para ser detectada dada la sensibilidad de las herramientas para la medición de la PA en humanos
- En particular, a pesar de la pérdida de

peso con la administración continua de leptina, no se observa una disminución significativa de la PA en los pacientes, como cabría esperar en las formas más comunes de obesidad.

Sin embargo, los resultados sugieren que el efecto de la administración de leptina puede ser prevenir la reducción en la PA esperada en individuos con deficiencia de leptina congénita a medida que pierden peso. En ensayos previos de leptina en la obesidad común, no se observaron efectos sobre la PA (34).

Estudios recientes indican que en niños y adolescentes obesos la leptina sérica y la libre son significativamente más altas, mientras que dichos niveles son bajos en niños sanos, demostrando que el aumento de leptina podría ser un mecanismo compensador para aumentar el efecto de la leptina en tejidos periféricos dando como resultado que la Leptina sérica y libre es un marcador más preciso para evaluar la resistencia a la leptina o diferentes comorbilidades debido a su aumento en sangre y tejidos puede desarrollar patologías como hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (49-53).

Conclusión

La descripción de los efectos de la leptina sobre las hormonas y los sistemas de homeostasis enfatiza lo complejo que es la regulación de la ingesta alimentaria y su evolución a comer en exceso y a la obesidad.

La importancia de la leptina radica en la modulación de la ingesta alimentaria, peso corporal y gasto energético, está apoyada por el hecho de que disminuye la expresión o la producción de muchos neuropéptidos que favorecen la ingesta, mientras que al mismo tiempo influye favoreciendo la presencia de otros que inhiben estos procesos.

Los avances en los complejos mecanismos relacionados con la alimentación desde el descubrimiento del gen OB, han ayudado a la identificación de varios neuropéptidos de regulación en el metabolismo, pero queda mucho por aclarar, teniendo en cuenta la variabilidad genética, lo que nos lleva a generar nuevas investigaciones sobre el funcionamiento de la leptina y su uso terapéutico sin riesgo para la salud de los pacientes.

Referencias

1. World Health Organization [sede Web]: Obesity and overweight. [Actualizado 2017; acceso 25 de octubre 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Rodríguez F., Meléndez L., Martínez M. (2005). Control de la alimentación y leptina. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 24(1), 47-53. [Internet] (citado 05 de mayo de 2017) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002005000100006&lng=es&tlng=es.
3. Fernando Sarmiento Quintero, Adolfo J Ariza. Sobrepeso y obesidad: revisión y puesta al día de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP), 2016;46:131-159
4. Fonseca Z, Heredia AP, Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Ministerio de la Protección Social – Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Bogotá, Agosto 2012.
5. Acosta E, Rafael F. Mecanismos bioquímicos de la leptina implicados en el desarrollo de la obesidad. Vol.15, no. 2, julio-diciembre de 2015
6. Acosta, ME., Ramos, FR., Factores, causas y perspectiva de la obesidad infantil en México. *Revista de los Estudiantes de Medicina de la Universidad Industrial de Santander*. 2013; 2b (1): 59-68
7. Zhang ZY, Dodd GT, Tiganis T. Protein Tyrosine Phosphatases in Hypothalamic Insulin and Leptin Signaling. *Trends Pharmacol Sci*. 2015; 36(10): 661-74 doi:
8. Becerra F, Bonilla L, Rodríguez J., Leptina y lactancia materna: beneficios fisiológicos *Med*. 2015 Vol. 63 No. 1: 119-26
9. Carter S, Caron A and Richard D , Picard F.; Role of leptin resistance in the development of obesity in older patients, 4 July 2013 Volume 2013:8 Pages 829—844.
10. Suhaimi E., Shehzad A., Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity 2013; 18(1): 12.
11. Haglund E, Sułkowska JI, He Z, Feng G-S, Jennings PA, Onuchic JN. The unique cysteine knot regulates the pleiotropic hormone leptin. *PLoS One* (2012) 7:e45654.10.1371/journal.pone.0045654
12. Wauman J, Zabeau L, Tavernier J. The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Frontiers in Endocrinology*. 2017;8:30. doi:10.3389/fendo.2017.00030.
13. Martos G, Barrios V, Chowen JA., Adipokines in childhood obesity. Litwack G. ED. *Vitam Horm*. 2013; 91: 107-42
14. Martos G, Argente j., Avances en el conocimiento de la obesidad infantil: De la consulta al laboratorio. Servicio de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño. *Bol pediatric* 2013; 53: 213-218.
15. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012; 307: 483-90.
16. Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37: 1-15.
17. Gómez A; Insulina, leptina, grelina, cortisol... Cómo influyen estas sustancias en el aumento de peso (2016). Instituto Médico Europeo de la obesidad [Internet] (citado 1 de nov de 2017) Disponible en: <https://stopalaobesidad.com/tag/leptina/>
18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mou-

- se gene and its humans homologue. *Nature*.1994;372:425-432
19. Dhiraj G, Katrin Pfuhlmann, Pfluger P. Hypothalamic leptin action is mediated by histone deacetylase 5. *Nature Communications* 7 (2016)
 20. Wittmann, G. , Hrabovszky, E. y Lechan, RM glutamatergic Distinct y GABAérgicas subconjuntos de neuronas pro-opiomelanocortina hipotalámicos reveladas por hibridación in situ en ratas macho y ratones . *J. Comp. Neurol.* 521 , 3287 - 3302 (2013).
 21. Jimenez, Maria. Niveles séricos de leptina e insulina en sujetos obesos y no obesos. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA. Vol XXXVIII - N° 1-2, 2005.* [Internet] (citado 4 de nov de 2017) Disponible en: file:///C:/Users/timiz_000/Downloads/526-1907-1-PB.pdf
 22. Takase, K., Oda, S., Kuroda, M. & Funato, H. Monoaminergic and neuropeptidergic neurons have distinct expression profiles of histone deacetylases. *PLoS ONE* 8, e58473 (2013).
 23. Lam, D. D. et al. Conditional expression of Pomc in the Lepr-positive subpopulation of POMC neurons is sufficient for normal energy homeostasis and metabolism. *Endocrinology* 156, 1292–1302 (2015).
 24. Morales, C., Carvaja, C. OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA LEPTINA Obesity and leptin resistance. *Gaceta Médica Boliviana* 2010; 33 (1): [Internet] (citado 4 de nov de 2017) Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/gmb/v33n1/a13.pdf>
 25. Sainz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism: clinical and experimental.* 2015;64(1):35–46. Epub 2014/12/17. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.015 . [PubMed]
 26. Lopez P, Gomez D, Lopez J, Lopez C, Martínez J, et al. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2014;18(1):37–45. doi: 10.1515/hmbci-2013-0053 .[PubMed]
 27. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. DF Consensus Group. *Pediatr Diabetes.* 2007 Oct; 8 (5): 299-306.
 28. Mockus I. Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad. *Salud UIS* 2001;33:84-89.
 29. Ravussin Y, LeDuc C, Watanabe K, Mueller B, Skowronski A, Rosenbaum M, Leibel R. Efectos de la infusión crónica de leptina sobre el peso corporal posterior y la composición en ratones machos: ¿se puede restablecer el punto de ajuste del peso corporal? *Metabolismo Molecular.* 2014; 3 : 432-440. doi: 10.1016 / j.molmet.2014.02.003
 30. Rosenbaum, Michael, and Rudolph L Leibel. "Role of Leptin in Energy Homeostasis in Humans." *The Journal of endocrinology* 223.1 (2014): T83–T96. PMC. Web. 6 Nov. 2017.
 31. Lehmann A, Bauer U, Hjorth S, Rosenbaum M, Leibel R. Emerging pharmacological approaches to the management of obesity through appetite suppression. In: Dickson S, Mercer J, editors. *Neuroendocrinology of Appetite, International Neuroscience Federation Master Class Series.* Gothenberg; Sweden: 2014.
 32. Skowronski A, Morabito M, Mueller B, Lee S, Hjorth S, Lehmann A, Watanabe K, Zeltser L, Ravussin Y, Rosenbaum M, et al. Effects of a novel MC4R agonist on maintenance of reduced body weight in diet-induced obese mice. *Obesity.* 2014;22:1287–1295. doi: 10.1002/oby.20678.
 33. Simonds, Stephanie E. y col. "La leptina media el aumento de la presión arterial asociada con la obesidad". *Cell* 159.6 (2014): 1404-1416. PMC . Web. 6 de noviembre de 2017.
 34. Heymsfield S.B., Greenberg A.S., Fujioka K., Dixon R.M., Kushner R., Hunt T., Lubina J.A., Patane J., Self B., Hunt P. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 1999;282:1568–1575.
 35. Carmona, W. Sanchez, A. Fisiopatología de la obesidad: Perspectiva actual. *Rev. chil. nutr.* vol.44 no.3 Santiago 2017. [Internet] (citado 4 de nov de 2017) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182017000300226&script=sci_arttext
 36. Lechuga Sancho A, et al. Estudio colaborativo español: ~ descripción de la práctica clínica habitual

- en obesidad infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.07.008>
37. De Arriba Muñoz A, López Úbeda M, Rueda Caballero C, Labarta Aizpún JI, Ferrández Longás A. Valores de normalidad de índice de masa corporal y perímetro abdominal en población española desde el nacimiento a los 28 años de edad. *Nutr Hosp* 2016;33:887-893 [Internet] (citado 4 de nov de 2017) Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.388>
 38. Goldenberg, D. Santos, J. Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina. *Rev. méd. Chile* vol.142 no.6 Santiago jun. 2014 [Internet] (citado 2 de nov de 2017) Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872014000600008&script=sci_arttext&tlng=pt
 39. Basain Valdés, José María, Valdés Alonso, María del Carmen, Pérez Martínez, Margarita, Jorge Díaz, María de los Ángeles, & Linares Valdés, Hortensia. (2016). Papel de la leptina como señal aferente en la regulación de la homeostasis energética. *Revista Cubana de Pediatría*, 88(1) Recuperado en 07 de noviembre de 2017, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312016000100009&lng=es&tlng=es
 40. Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Szamotulska K, Rowicka G, Klemarczyk W, Chełchowska M. Comparison of body composition and adipokine levels between thin and normal-weight prepubertal children. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93:428---35 [Internet] (citado 4 de nov de 2017) Disponible en: (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
 41. Martos, G. Serra, C. Aspectos genéticos de la obesidad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2017; 8 (Suppl) [Internet] (citado 2 de nov de 2017) Disponible en: <http://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E22/P1-E22-S1079-A391.pdf>
 42. Palou, A. Bonet, M. Nutrigenómica y obesidad. *REV MED UNIV NAVARRA/VOL 48, N° 2, 2004, 36-48* . [Internet] (citado 2 de nov de 2017) Disponible en: <https://www.unav.edu/publicaciones/revistas/index.php/revista-de-medicina/article/view/7462/6555>
 43. Botella Carretero, J.I., Lledín Barbancho, M.D., Valero González, M. a., & Varela DaCosta, C.. (2001). Leptina: implicaciones fisiológicas y clínicas. *Anales de Medicina Interna*, 18(3), 48-56. Recuperado en 08 de noviembre de 2017, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000300012&lng=es&tlng=es.
 44. Sanchez, J. Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Medica*. Vol. 36 N° 1, 2005 (Enero-Marzo). [Internet] (citado 2 de nov de 2017) Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v36n1/v36n1a8.pdf>
 45. Araujo, D. Guillin, C. Uso terapéutico de la leptina recombinante humana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2014. Vol. 5 Suppl N° 1 Año 2014 . [Internet] (citado 2 de nov de 2017) Disponible en: http://www.endocrinologiapediatrica.org/modules.php?name=articulos&idarticulo=223&idlangart=ES&produccion=&in_window=1
 46. Santos M, José Luis. (2009). Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Revista médica de Chile*, 137(9), 1225-1234. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000900014> Santos M, José Luis. (2009). Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Revista médica de Chile*, 137(9), 1225-1234. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000900014>
 47. Nava C., Guerra A, Mendoza G, Flores A (2013) Las adipocinas como mediadoras en la inflamación y el sistema inmune *El Residente Volumen 8, Número 3*. p. 97-105 Recuperado el 3 de noviembre de 2017
 48. Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (1): 177- 185 Recuperado el 3 de noviembre de 2017
 49. G. Catli, A. Anik, H. U. Tuhan, T. Kume, E. Bober, and A. " Abaci, "The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children," *Peptides*, vol. 56, pp. 72–76, 2014.
 50. Herrick J, Panza G and Jared M. Gollie Leptin, Leptin Soluble Receptor, and the Free Leptin Index

following a Diet and Physical Activity Lifestyle Intervention in Obese Males and Females *Journal of Obesity* Volume 2016,

51. Gonzalez D Johanna L; ROMERO, Paola A. Monroy; URREGO, Carmen C. Almonacid. Homocisteína y otros factores de riesgo cardiovascular en niños de educación básica primaria del Colegio Distrital Manuel Elkin Patarroyo, Bogotá, DC-Colombia. *Estudio piloto. Nova*, 2017, vol. 15, no 27, p. 103-117.
52. CELIS, Luís Gustavo, et al. La obesidad y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular en una población de estudiantes universitarios del centro de Bogotá, DC. *Nova*, 2013, vol. 11, no 20.
53. CORTÉS SAAVEDRA, Gloria Mercedes, et al. Erradicación de la pobreza y calidad en la salud: elementos indispensables para alcanzarla cohesión social en Colombia. *Nova*, 2013, vol. 11, no 20, p. 97-119.