

Nutrición Hoy



Boletín trimestral

Órgano del Fondo Nestlé para la Nutrición de la Fundación Mexicana para Salud

Nutrición Hoy / Volumen 2 / Número 2 / abril - junio 2006

Contenido

Presentación

1



Leptina, la dama caprichosa

2



Actividades académicas

7



Seminario
"Obesidad y
pobreza"

8



Presentación

Este número de Nutrición Hoy tiene un cambio respecto del formato de números anteriores: presenta un artículo de divulgación sobre un tema complejo pero importante, como es el papel de la leptina en el desarrollo y mantenimiento de la obesidad. La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo cuyas funciones son centrales en la regulación del balance de energía.

La obesidad es un problema de salud de primera importancia que resulta de la pérdida del equilibrio de la ingestión y del gasto de energía. Las investigaciones recientes sobre ella han avanzado en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos que la subyacen. De ellos, la regulación de la ingestión de alimentos, en la que la participación de la leptina es crucial, muestra la importancia de las relaciones del tejido adiposo con el sistema nervioso central. Para ofrecer a los lectores de Nutrición Hoy un panorama de estos mecanismos de regulación del metabolismo energético más accesible, hemos pedido al Biólogo Iván Torre Villalvazo, del Departamento de Fisiología de la Nutrición del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán una descripción simplificada de estos procesos.

Estos avances en el conocimiento son expresión del consenso internacional, respecto a orientar esfuerzos integrados en diversas áreas para lograr el control de la obesidad, de esta forma se previenen, entre otras, las enfermedades aglutinadas en el llamado síndrome metabólico.

Dr. Pedro Arroyo
Coordinador Científico del
Fondo Nestlé para la Nutrición

Leptina, la dama caprichosa

Introducción

¿Quién es esta dama caprichosa?

En 1995 una noticia impactó a la comunidad científica del mundo. Se había encontrado la hormona que evitaba la obesidad. En la Universidad de Rockefeller, el grupo de Jeffrey Friedman demostró en ratones obesos diabéticos que al inyectar esta hormona, el peso de los animales disminuía hasta el nivel normal de otros ratones. Y lo más notable, la diabetes parecía desaparecer (1). La noticia causó tal emoción que una compañía farmacéutica compró en 20 millones de dólares la patente de la hormona esperando haber hecho el negocio del siglo al sacar a la venta fármacos antiobesidad basados en esta hormona (2). A esta hormona se le dio por nombre LEPTINA (del griego leptos= delgado) y parecía ser la respuesta a la obesidad, la cual es un grave problema de salud pública a nivel mundial.

Sin embargo, cuando se comenzaron a realizar estudios en humanos, se encontró que la concentración circulante de leptina es de hecho más alta en personas obesas que en delgadas, y que la administración de leptina a sujetos obesos no era capaz de reducir el peso corporal (3). Hoy en día, la dama caprichosa ha demostrado ser mucho más que sólo una hormona antiobesidad. Juega un papel central en el metabolismo energético pero

paralelamente, es también uno de los principales mediadores que nos conducen a la obesidad. Es este hecho el que me llevó a denominarla dama caprichosa ya que es necesaria para el buen funcionamiento de las células, pero su exceso puede dañar e incluso matar a las mismas células.

Funciones de la leptina, la dama caprichosa

La leptina es sintetizada en las células del tejido adiposo (llamadas adipocitos) y constituye una parte fundamental del sistema fisiológico que controla el peso corporal y el metabolismo energético. La leptina ejerce dos funciones principales en el organismo. Sus funciones difieren en el sitio de acción y en la velocidad de respuesta del organismo a su acción.

La primera función de la leptina es acoplar la ingestión de alimentos (energía) con el gasto energético del organismo para mantener el peso corporal dentro de un rango estrecho, pese a las variaciones en la frecuencia y densidad energética de los alimentos a lo largo del tiempo. Este efecto se lleva a cabo a nivel del sistema nervioso central

Abreviaciones

NPY = neuropeptide Y (neuropéptido Y).

AGRP = agouti-related peptide (péptido relacionado con el fenotipo agouti).

MSH = melanocyte stimulating hormone (hormona estimuladora de melanocitos).

CART = cocaine and amphetamine regulated transcript (transcrito regulado por cocaína y amfetamina).

LRb = leptin receptor b (isoforma larga del receptor de leptina).

TG = triglicéridos.

VLDL = very low density lipoproteins (lipoproteínas de muy baja densidad).

OMS = Organización Mundial de la Salud.

NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease (enfermedad del hígado graso no alcohólico).

TNF = tumor necrosis factor (factor de necrosis tumoral).

SOC3 = suppressor of cytokine signaling 3 (supresor de la señalización de citocina 3).

(SNC) y afecta áreas del hipotálamo que regulan el apetito y el gasto energético. En el SNC se expresan péptidos de respuesta al ayuno como el neuropéptido Y (NPY) y el péptido AGRP. Ambos inducen el hambre (o sea despiertan el apetito) y reducen el gasto energético del organismo. En el SNC se expresan también péptidos anorexigénicos como la MSH y el péptido CART, cuyas funciones son reducir el apetito después de una comida, y estimular el metabolismo oxidativo para eliminar el exceso de energía ingerida en forma de calor (4).

Después de la ingestión de alimentos, los adipocitos secretan leptina en proporción al volumen de tejido adiposo del sujeto. La leptina inicia su viaje por el torrente sanguíneo, atraviesa la barrera hematoencefálica, y se une a su receptor en las neuronas del hipotálamo para reprimir la expresión de NPY y AGRP e inducir la expresión de la MSH y CART. De esta manera la leptina controla el consumo de alimento y la cantidad de energía que se almacena, respecto al peso corporal (Figura 1).

La segunda función de la leptina es contribuir a que la energía ingerida sea dirigida al tejido adiposo para su almacenaje en forma de triglicéridos (TG). Esto aparentemente se hace para evitar la acumulación de TG en los demás tejidos. Es un efecto directo y a corto plazo, ya que en tejidos como el hígado, músculo esquelético y corazón, al igual que en el tejido adiposo, se expresa también el receptor de leptina (LRb). A esta función de la leptina se le ha denominado "liporegulatoria" ya que controla el contenido de lípidos en el interior de las células. Es una actividad importante ya que cada célula necesita una pequeña reserva de lípidos en su interior para obtener energía cuando sea necesario. Sin embargo, el contenido de lípidos dentro de las células como las del músculo esquelético y corazón, debe ser muy pequeño para no interferir con los procesos celulares normales (5).

Después de la ingestión de alimentos, los lípidos dietarios son absorbidos a nivel intestinal y liberados a la circulación en forma de quilomicrones. En su viaje por el torrente sanguíneo los lípidos son captados por los tejidos, y los remanentes de quilomicrones son finalmente capturados por el

hígado. En el ayuno, la fuente de lípidos para los tejidos proviene de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) liberadas por el hígado; y de los ácidos grasos libres secretados por el tejido adiposo. Ya dentro de las células, los lípidos pueden seguir dos caminos: 1) almacenarse como TG ó 2) viajar a las mitocondrias para ser oxidados y generar energía. La acción de la leptina estimula el primer camino en los adipocitos pero estimula el segundo en las células de los demás tejidos. De esta manera la leptina estimula el almacenaje de los TG en el tejido adiposo para su utilización en períodos de ayuno, y reduce su acumulación en el resto de los tejidos evitando un daño a las células (6).

Y ahora veremos cómo la dama caprichosa se puede convertir en una dama malvada en el proceso de volvernos obesos.

Alteraciones de la función de la leptina en la obesidad: la dama malvada

La obesidad es una enfermedad que actualmente presenta una prevalencia cercana al 35% en la población mundial y ha sido clasificada por la OMS como un problema de salud pública debido a que favorece el desarrollo de la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial. Estas alteraciones metabólicas forman parte del llamado síndrome metabólico, el cual se asocia con el desarrollo de enfermedades crónicas como diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (7).

El consumo continuo de alimentos con alta densidad energética (como refrescos y frituras) con el tiempo generan obesidad. Al aumentar el volumen de tejido adiposo, la secreción de leptina aumenta también para compensar el desequilibrio energético. Sin embargo con el tiempo la sensibilidad de los tejidos a la acción de la leptina comienza a disminuir, y la leptina deja de realizar su función protectora. A este fenómeno se le conoce como resistencia a la leptina y su consecuencia principal es un aumento en el consumo de alimento y una reducción en el gasto energético, lo que empeora aún más la obesidad (8). De hecho, si un obeso es capaz de bajar de peso, la disminución en el tejido adiposo y de leptina son interpretados por el

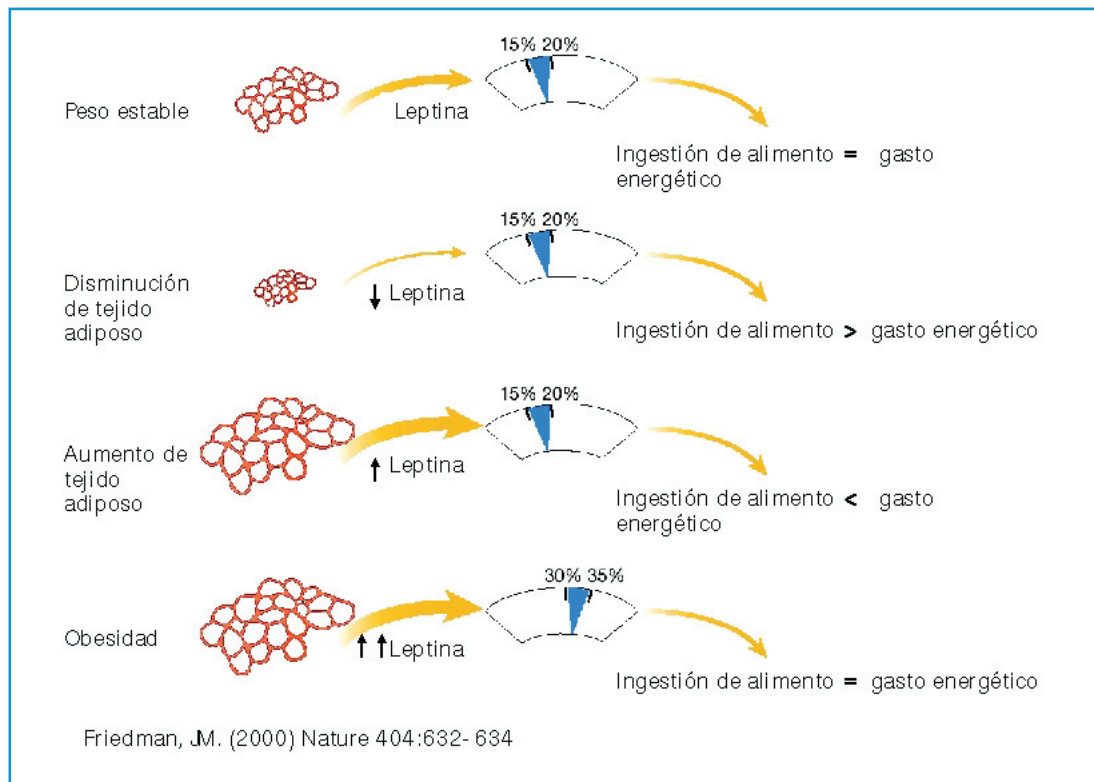


Figura 1

En un individuo sano con peso estable (con contenido normal de 15-20% de grasa corporal) la cantidad de leptina circulante mantiene un estado donde la ingestión de alimento es igual al gasto energético. Una disminución en el contenido de grasa corporal produce una reducción en la secreción de leptina, aumentando la ingestión de alimento y reduciendo el gasto energético para recuperar el contenido normal de grasa. En cambio, un aumento en el contenido de grasa corporal incrementa la concentración circulante de leptina para reducir el apetito y disipar el exceso de energía como calor. Estos efectos permiten mantener el peso corporal dentro de un margen estrecho. Sin embargo, en un individuo obeso, la sensibilidad del organismo a la leptina se reduce, y aunque la concentración de leptina circulante sea alta, ésta no es capaz de inducir sus efectos regulatorios, y el individuo permanecerá obeso.

hipotálamo como una reducción grave en la reserva de energía, y toma acciones para contrarrestarla. El hipotálamo así aumenta aún más la síntesis de NPY y AGRP, lo cual genera una sensación intensa de hambre y reduce aún más la capacidad del cuerpo para eliminar la grasa excedente (Figura 1).

Por otro lado, el aumento en el volumen de tejido adiposo en la obesidad incrementa también la liberación de ácidos grasos libres por los adipocitos a la circulación. Estos ácidos grasos libres son captados por los tejidos formando TG. La presencia de resistencia a la leptina impide que los TG intracelulares se oxiden y por lo tanto,

comienzan a acumularse de manera anormal (9, 10). Esta acumulación excesiva de lípidos en las células del hígado, músculo esquelético y corazón es al parecer una de las principales causas de resistencia a la insulina en la obesidad (Figura 2).

En el hígado, la acumulación excesiva de lípidos genera esteatosis, que es una enfermedad hepática que puede desencadenar fibrosis y cirrosis no alcohólica. Es una patología progresiva que conduce a la llamada enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y se encuentra presente en un 40-50% de personas obesas y en un 80-90% de personas con diabetes tipo 2. La progresión

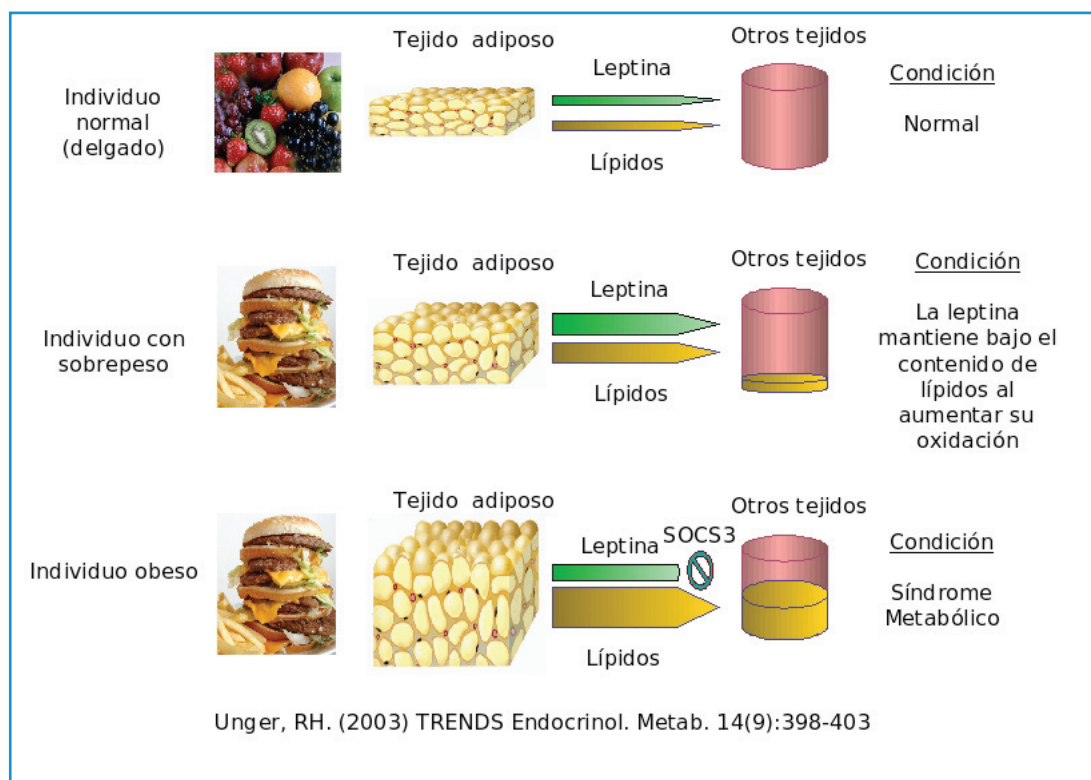


Figura 2

Distribución de la energía (lípidos) en el tejido adiposo y otros tejidos (hígado, músculo esquelético, corazón).

(A) En individuos normales delgados, el tejido adiposo es reducido, y la leptina se secreta en cantidad normal. Los lípidos circulantes son almacenados en el tejido adiposo evitando su acumulación en otros tejidos.

(B) En individuos con sobrepeso, el aumento en el tejido adiposo incrementa la secreción de leptina y la liberación de lípidos a otros tejidos. Sin embargo, la leptina aún es capaz de ejercer su acción liporegulatoria, reduciendo la concentración de lípidos en los demás tejidos y evitando el desarrollo de las complicaciones del síndrome metabólico.

(C) En la obesidad visceral, la concentración de lípidos que libera el tejido adiposo aumenta. Los adipocitos secretan también leptina en mayor cantidad, pero el desarrollo de resistencia a la leptina mediada por SOCS3 impide que la leptina ejerza su acción en los tejidos. La reducción en la oxidación de lípidos en los tejidos y el aumento en la captación de lípidos provenientes del tejido adiposo inducen resistencia a la insulina y muerte celular (lipotoxicidad).

de esteatosis a fibrosis y cirrosis es mediada por factores inflamatorios secretados también por el tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral (TNF). Estos factores inducen la muerte de las células hepáticas cargadas de lípidos. A este daño celular mediado por lípidos se le ha llamado lipotoxicidad. Y tal vez lo más pasmoso es la observación de que la leptina es también un factor inflamatorio causante de muerte celular en el hígado con esteatosis, exacerbando la lipotoxicidad y la progresión del daño hepático (11-14).

Los secretos de la dama Causas de la resistencia a la leptina en la obesidad

Se han propuesto dos mecanismos por los cuales la leptina deja de ejercer sus actividades protectoras durante la obesidad. El primero se basa en el hecho de que el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica es un proceso saturable, es decir que la cantidad de transportadores de leptina de la

sangre (afuera) hacia el hipotálamo (adentro) son limitados y que aunque el nivel de leptina afuera aumente, la cantidad de leptina que puede entrar no puede aumentar de manera paralela (15,16). Esto se traduce en que el hipotálamo nunca se entera que afuera hay un exceso de energía que debe ser disipado (Figura 1).

El segundo mecanismo involucra a un factor llamado supresor de la señalización de citocinas 3 (SOCS3). Las actividades de la leptina en las células de los tejidos y de las neuronas hipotalámicas son mediadas por su unión a su receptor de membrana (LRb). Dentro de la célula, el receptor activado recluta una cinasa llamada JAK2 que envía la señal de la leptina al núcleo para que los genes que deben ser activados comiencen a transcribirse (como los genes de MSH y CART). Como su nombre lo indica, SOCS3 apaga la señal encendida por la leptina al inactivar a JAK2. Este es un proceso normal y necesario para la correcta función de la leptina en que una señal tiene que apagarse al finalizar su acción, para poder activarse cuando vuelva a ser necesario. Sin embargo, en la obesidad, el exceso de leptina circulante activa a SOCS3 de manera continua, apagando la señal inclusive antes de poderse transmitir al interior de la célula (17), (Figura 2). Es una nueva manera de la leptina de complicar la situación. Es importante mencionar que los adipocitos secretan otra hormona liporegulatoria que ha recibido el nombre de adiponectina. Ejerce las mismas acciones que la leptina en hígado, músculo y corazón, y hasta donde sabemos ahora, su administración a dosis altas a los obesos no causa resistencia ni produce los efectos contraproducentes de la leptina (18,19). Al parecer, la adiponectina es una dama menos caprichosa y tiene posibilidades de llegar a ser la dama buena del cuento.

Conclusión

La dama incomprendida

Después de su fama inicial, la leptina ha pasado por una serie de etapas conceptuales. Ha sido desde una hormona maravillosa hasta ser tan malvada como la obesidad misma. Pero afortunadamente siguen las investigaciones de la leptina que van permitiendo armar un panorama de sus diversas acciones y de su participación en el desarrollo del síndrome metabólico en obesos y no obesos. Por otra parte, aunque los mecanismos que inducen la resistencia a la leptina han comenzado a definirse, aún no se desarrollan los tratamientos farmacológicos que pudieran evitarla. Hasta el momento, la mejor terapia es el consumo de una dieta balanceada y la práctica de ejercicio físico. Ellas evitan el sobrepeso corporal y permiten una vida más saludable.

Referencias

1. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-6.
2. <http://www.Keepmedia.com/pubs/USNewsWorldReport/1995/08/07/231515>.
3. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404: 632-4.
4. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 379-88.
5. Unger RH. The physiology of cellular liporegulation. *Annu Rev Physiol* 2003; 65: 333-47.
6. Unger RH, Orci L. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders. *FASEB J* 2001; 15: 312-21.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PL. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
8. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: The role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159-65.
9. Unger RH, Orci L. Lipopoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1585: 202-12.
10. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 398-403.
11. Ren J. Leptin and hyperleptinemia: from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol* 2004; 181: 1-10.
12. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005; 54: 303-6.
13. Ding X, Saxena NK, Lin S, Xu A, Srinivasan S, Anania FA. The roles of leptin and adiponectin. A novel paradigm in adipocytokine regulation of liver fibrosis and stellate cell biology. *Am J Pathol* 2005; 166: 125-30.
14. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vandekerckhove J, Tavernier J. The ins and outs of leptin receptor activation. *FEBS Letters* 2003; 546: 45-50.

- 15.Nzberg HM, Flier JS, Bjorbaek C. Region-specific leptin resistance within the hypothalamus of diet-induced obese mice. *Endocrinology* 2004; 145: 4880-9.
- 16.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: 1075-83.
- 17.Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, Myers Jr MG. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *CMLS Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 642-52.
- 18.Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
- 19.Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat?. *J Hepatol* 2006; 44: 253-61.

Biol. Ivan Torre Villalvazo

Depto. Fisiología de la Nutrición
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
ivan.torrev@gmail.com

Actividades académicas del Fondo Nestlé para la Nutrición de la Fundación Mexicana para la Salud (FNN/FUNSALUD)

La Clínica de Obesidad y Trastornos de Alimentación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMYNSZ) impartió el III Curso de Obesidad del 6 al 8 de abril de 2006. La temática general se centró en los modelos multidisciplinarios para el tratamiento de la obesidad.

Como parte del curso se presentó el módulo "Obesidad y pobreza en México", el cual estuvo a cargo de la Lic. Mercedes García y el Dr. Pedro Arroyo del Programa FNN/FUNSALUD. A nuestro ver, la inclusión de este tema refleja la apertura de los organizadores del curso para discutir cuestiones de obesidad que trascienden el modelo biomédico. El Dr. Arroyo presentó los cambios del patrón familiar de alimentos disponibles en los hogares mexicanos durante el curso de la última década. Estos cambios reflejan una tendencia creciente a adquirir alimentos con densidad energética alta. La Lic. García disertó sobre los cambios de la organización y de la economía de la familia en relación con la adquisición, preparación y consumo de alimentos. Se destacaron algunos aspectos que modifican la organización familiar, entre ellos, la incorporación de la mujer a las actividades productivas y la migración del varón al extranjero, así como aspectos positivos del soporte que brindan las redes familiares y sociales a las familias de economía precaria.

Por parte del INCMYNSZ, la Dra. Josefina Morales abordó el perfil de la oferta de alimentos industrializados que ofrecen una gama amplia de productos alimentarios de bajo costo. La discusión, coordinada por el Dr. Eduardo García del INCMYNSZ, puso de relieve la importancia de algunos factores de los ambientes económico y social que se cree participan importantemente en la génesis de la epidemia de obesidad que experimenta México.

Seminario “Obesidad y pobreza”

El 12 de mayo de 2006, se realizó el Seminario Regional de Nutrición Clínica sobre Obesidad y Pobreza cuya sede fue el Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (ICSa-UAEH). Este es el primero de varias reuniones programadas en la región centro del país, organizados por iniciativa del Fondo Nestlé para la Nutrición de la Fundación Mexicana para la Salud (FNN/ FUNSALUD), con aval de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina A.C. (AMFEM) y la Asociación Mexicana de Miembros de Facultades y Escuelas de Nutrición, A.C. (AMMFEN).

Estos seminarios son parte de las actividades encaminadas a fortalecer la enseñanza de la nutrición en las universidades. En cada uno de los seminarios, el programa se ha estructurado con la participación de especialistas del FNN/ FUNSALUD y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán (INCM y NSZ) y con la participación de las universidades e instituciones del Estado anfitrión.

Sin duda el esfuerzo de las instituciones y asociaciones participantes en este seminario proporcionó a los asistentes una noción actualizada de la magnitud de la obesidad, de los factores y acciones involucradas que inciden en su aparición, manejo, control y prevención.

Entre otros aspectos, durante el desarrollo, se expuso la magnitud que ha adquirido la obesidad en el contexto internacional y nacional, así como las prevalencias observadas por edad y región en el Estado de Hidalgo de acuerdo con la Encuesta Estatal de Nutrición de 2003. La prevalencia estatal es de 7.8%, alcanza su mayor cifra entre los 45 y 49 años de edad y existe amplia variabilidad en las diferentes regiones del Estado. Asimismo se hizo hincapié en la necesidad de la atención interdisciplinaria para el abordaje de los problemas relacionados con la nutrición.

El Dr. Pedro Arroyo presentó los objetivos de la línea que estableció el FNN/ FUNSALUD desde hace más de 15 años para fortalecer, difundir y desarrollar la enseñanza de la nutrición en el país.

Eventos

Fondo Nestlé para la Nutrición de la
Fundación Mexicana para la Salud

VI Conferencia Nestlé de Nutrición. Dieta genes y factores transcripcionales involucrados en el síndrome metabólico

Noviembre 16 y 17, 2006

Sede Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán

Universidad Autónoma del Estado de México
Fondo Nestlé para la Nutrición de la
Fundación Mexicana para la Salud

Seminario de Nutrición Clínica “Obesidad y Pobreza

Junio 22, 2006

Sede Auditorio “Dr. Gustavo Baz Prada”,
Facultad de Medicina
Toluca, Edo. de México