

La deficiencia de leptina

ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/la-deficiencia-de-leptina



Beatrice Dubern

La Dra. Beatrice Dubern, MD, PhD es profesora adjunta del departamento de nutrición pediátrica y gastroenterología del hospital Trousseau en París, Francia.

Introducción

La vía de señalización de la leptina y la melanocortina desempeña un papel fundamental en el control hipotalámico de la ingesta de alimentos. Se activa como resultado de la liberación sistémica de la adipocina leptina (LEP) y su posterior interacción con el receptor de la leptina (LEPR), situado en la superficie de las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo (figura 1). Las señales descendientes que regulan la saciedad y la homeostasis energética, se propagan mediante la proopiomelanocortina (POMC), la transcripción regulada de cocaína y anfetamina (CART) y el sistema de la melanocortina (1). Mientras las neuronas POMC y CART sintetizan el péptido anorexígeno α -MSH (*hormona alfa estimulante de los melanocitos*), un grupo separado de neuronas expresa el neuropéptido orexígeno Y (NPY) y la proteína r-agouti (AGRP) que actúa como un potente inhibidor de los receptores de la melanocortina 3 (MC3R) y la melanocortina 4 (MC4R). Las mutaciones en los genes humanos que codifican para las proteínas involucradas en esta vía conducen a una obesidad severa y precoz (tabla 1) caracterizada por un aumento de peso rápido y drástico, poco después del nacimiento. Particularmente, las mutaciones en el gen LEP son la causa de la deficiencia congénita de leptina asociada con obesidad severa y otras anomalías endocrinas.

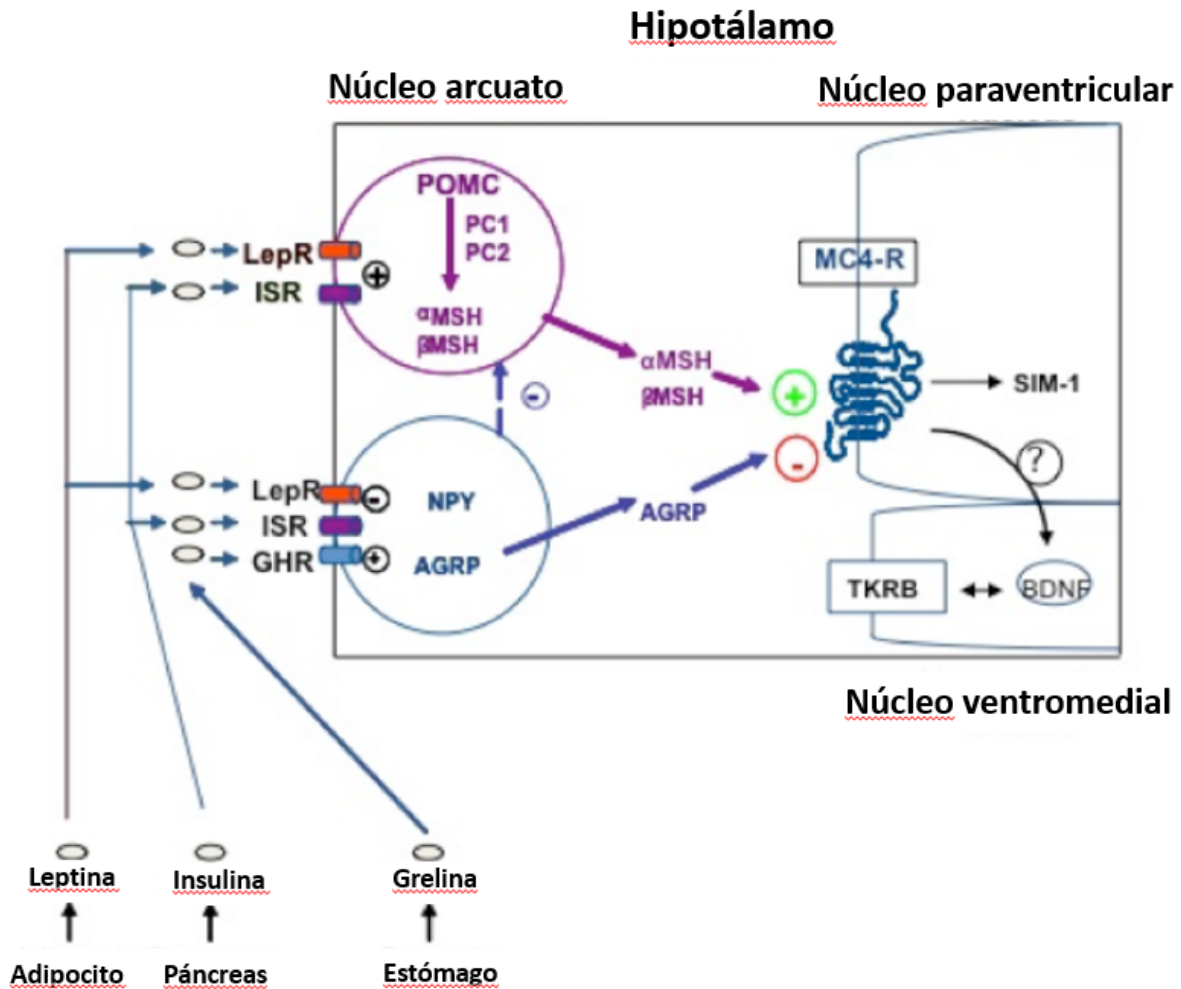


Figura 1: La vía de señalización de la leptina y la melanocortina

Las poblaciones neuronales propagan las señales de las diversas moléculas (leptina, insulina, ghrelina) para el control de la ingesta de alimentos y la saciedad. Las neuronas POMC del núcleo arcuato son estimuladas por la leptina y la insulina y producen la hormona alfa estimulante de los melanocitos (α -MSH), que a su vez activa el receptor MC4R en el núcleo paraventricular produciendo una señal de saciedad. Las funciones del SIM1, BDNF y TKRB en la señalización descendiente se están estudiando actualmente. Un grupo separado de neuronas que expresan el NPY y la AGRP, producen moléculas que actúan como potentes inhibidores del receptor MC4R. Varias mutaciones en genes relacionados con la vía de la leptina y la melanocortina son causantes de obesidad severa y precoz. POMC, proopiomelanocortina; LepR, receptor de la leptina; ISR, receptor de la insulina; GHR, receptor de la grelina; NPY, neuropeptidoy; AGRP, proteína r-agouti; SIM1, single-minded 1; BDNF, factor neurotrófico derivado del cerebro; TRKB, receptor tirosina cinasa; PC1 y 2, proconvertasa 1 y 2.

Fenotipo

El papel de la leptina se descubrió por primera vez en estudios con ratones ob/ob con obesidad severa, que albergan mutaciones en el gen LEP que dan lugar a una ausencia total de leptina circulante (2). Desde 1997, se han identificado menos de 20 individuos con una mutación en el gen LEP que se manifiesta de forma parecida a lo descrito en los ratones ob/ob.

Primero se descubrió que dos primos con obesidad severa pertenecientes a una familia de origen pakistaní con un alto grado de consanguinidad presentaban niveles indetectables de leptina en plasma (< 1 ng/ml). Albergaban una mutación homocigota del marco de lectura en el gen LEP ($\Delta 133G$) que daba lugar a una proteína trunca y no segregada (3). Desde entonces, seis individuos afectados pertenecientes a otras cuatro familias no emparentadas fueron identificados como homocigotos para la misma mutación (4,5). Además, se identificó una familia numerosa turca (5 miembros) que albergaba una mutación homocigota de cambio de sentido y un paciente obeso egipcio con una sustitución del aminoácido N103K (6-8).

Por último, recientemente se identificó una mutación homocigota nueva en el gen LEP (L72S) en una niña austríaca de 14 años, que daba lugar también a niveles indetectables de leptina en plasma (9).

Casi todos los pacientes padecían obesidad severa y precoz con hiperfagia severa y anomalías endocrinas tales como el hipogonadismo hipogonadotrófico. En efecto, los pacientes con deficiencia de leptina desarrollan rápidamente obesidad en los primeros meses de vida (peso corporal > 30 kg antes de cumplir los cuatro años). Su IMC es superior a 40 kg/m² con un aumento de la masa adiposa que representa más del 50% de la grasa corporal y un gasto de energía en reposo relativamente normal. El comportamiento alimentario se caracteriza por un hambre voraz y una hiperfagia severa (10) excepto en casos raros y menos severos como el identificado recientemente de la paciente austríaca que presentaba obesidad, (BMI 31.5 kg/m², puntuación Z del IMC 2.46 SD) y un nivel de ingesta energética en la vida cotidiana extremadamente bajo a pesar de un mayor consumo de calorías en una comida de prueba (9). No obstante, la principal presentación clínica de la deficiencia de leptina es la obesidad severa y precoz y por lo tanto se justifica la medición de la leptina circulante (4,10).

Todos los pacientes presentan anomalías endocrinas tales como el hipogonadismo hipogonadotrófico. Sobre todo, los individuos portadores de la mutación en el gen LEP no se desarrollan en la pubertad (8). Al contrario que los ratones ob/ob, considerablemente hipercortisolémicos, los individuos con deficiencia de leptina muestran niveles de cortisol en plasma dentro de los rangos normales. El índice elevado de infecciones asociadas se relaciona también con una deficiencia del número y la función de los linfocitos T, lo cual sugiere la implicación de la leptina en el sistema inmunitario (11,12). Con respecto a las características metabólicas, todos los individuos presentan insulinemia, como se ha descrito en el caso de los ratones ob/ob. Ozata et al. han constatado anomalías de la función nerviosa simpática en personas con deficiencia de leptina, coherentes con los defectos en la rama simpática eferente de la termogénesis (8).

Tratamiento

La deficiencia de leptina es una situación singular dentro del diagnóstico diferencial de la obesidad extrema que cuenta con una opción terapéutica. En efecto, los individuos con deficiencia de leptina reciben una inyección diaria de leptina que les hace perder peso, principalmente masa adiposa. Además, tiene un efecto mayor en la reducción de la ingesta de alimentos y otras disfunciones incluyendo la inmunidad, como hemos descrito anteriormente (4). Tras la terapia de leptina, el microanálisis detallado del comportamiento alimentario de tres adultos con deficiencia de leptina antes y después del tratamiento reveló un consumo medio de alimentos reducido, una frecuencia de ingesta más lenta y una reducción de la duración de la ingesta en cada comida, en los tres individuos. Este estudio defiende la influencia de la leptina en el deseo de comer antes de cada comida (13).

El tratamiento con leptina fue capaz de inducir aspectos de la pubertad incluso en individuos de edad adulta, como lo ilustra el efecto que tuvo el tratamiento en un hombre de 27 años con hipogonadismo. El tratamiento de leptina en mujeres de entre 35 y 40 años condujo a la regulación de sus periodos menstruales y sus picos hormonales de progesterona que provocan un patrón en la ovulación. Aunque la deficiencia de cortisol no se encontró inicialmente en pacientes con deficiencia de leptina, el tratamiento de leptina durante ocho meses modificó la pulsatilidad del cortisol y produjo un aumento mayor de cortisol por las mañanas. La leptina podría tener un impacto desconocido hasta ahora en la función del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal de los seres humanos. Por último, las variables metabólicas de los pacientes con deficiencia de leptina mejoraron paralelamente a la reducción de la masa adiposa.

Conclusiones

El diagnóstico de la deficiencia de leptina debe mencionarse en el caso de obesidad severa y precoz asociada con anomalías endocrinas (hipogonadismo hipogonadotrófico) semejantes a los modelos murinos. Un nivel de leptina circulante indetectable (< 1 ng/ml) y la identificación de la mutación en el gen LEP por secuenciación directa confirman el diagnóstico, para el que está indicado un tratamiento sustitutivo. De hecho, la deficiencia de leptina es una situación singular de la obesidad extrema para la que existe una opción terapéutica.

Bibliografia

1. Harrold, G. Williams. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides*. 2006;27:365-71.
2. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
3. T. Montague, I.S. Farooqi, J.P. Whitehead, M.A. Soos, H. Rau, N.J. Wareham, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997;387:903-8.
4. S. Farooqi, G. Matarese, G.M. Lord, J.M. Keogh, E. Lawrence, C. Agwu, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.* 2002;110:1093-103.
5. T. Gibson, I.S. Farooqi, M. Moreau, A.M. DePaoli, E. Lawrence, S. O'Rahilly, et al. Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the Delta133G mutation: report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:4821-6.
6. Strobel, T. Issad, L. Camoin, M. Ozata, A.D. Strosberg. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity, *Nat. Genet.* 1998;18:213-5.
7. J. Paz-Filho, T. Babikian, R. Asarnow, T. Delibasi, K. Esposito, H.K. Erol, et al. Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One*. 2008;8:e3098.
8. Ozata, I.C. Ozdemir, J. Licinio. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:3686-95.
9. Mazen, M. El-Gammal, M. Abdel-Hamid, K. Amr. A novel homozygous missense mutation of the leptin gene (N103K) in an obese Egyptian patient. *Mol. Genet. Metab.* 2009;97 :305-8.
10. Licinio, S. Caglayan, M. Ozata, B.O. Yildiz, P.B. de Miranda, F. O'Kirwan, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptindeficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101:4531-6.
11. S. Farooqi, S. O'Rahilly. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med.* 2005;56:443-58.
12. S. Farooqi, S. O'Rahilly. Genetic factors in human obesity. *Obes. Rev.* 2007;8:37-40. A.
13. Williamson, T.M. Stewart. Behavior and lifestyle: approaches to treatment of obesity. *J. La. State. Med. Soc.* 2005;157:S50-55.

~ Sobre el autor ~

Beatrice Dubern



La Dra. Beatrice Dubern, MD, PhD es profesora adjunta del departamento de nutrición pediátrica y gastroenterología del hospital Trousseau en París, Francia.

En el hospital, se ocupa de niños con obesidad severa y precoz, con obesidad sindrómica y otras patologías nutricionales de la infancia.

Su tema principal de investigación es la identificación de los genes relacionados con la obesidad precoz y en particular ha estudiado el papel de los genes en la vía de señalización de la leptina y la melanocortina. Trabajó con el Dr. Christian Vaisse en San Francisco en el estudio de los genes de los receptores MC4R y LEPR y actualmente forma parte del equipo del Profesor K. Clement en el Instituto de Cardiometabolismo y Nutrición (ICAN) en París.

~ Cómo utilizar este artículo ~

Puede **usar, compartir y copiar este contenido** citando el artículo como se indica a continuación:

Dubern B (2015). Leptin Deficiency. In M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Obtenido de ebook.ecog-obesity.eu

Asegúrese también de **dar el reconocimiento adecuado** cuando utilice este artículo. Visite ebook.ecogobesity.eu/terms-use/summary/ para obtener más información.

~ Nota final ~

Gracias por leer este artículo.

Si lo considera útil, por favor compártalo con alguien que pueda estar interesado.

Asegúrese de visitar ebook.ecog-obesity.eu para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.