



Neurohormonal control of obesity

Title in Spanish: *Regulación neurohormonal de la obesidad*

Evangelina Palacios Alaiz¹

¹Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia.

ABSTRACT: Chronic energy imbalance produces increased adiposity with adipocyte hypertrophy and hyperplasia. These processes lead to uncontrolled systemic release of adipokines, free fatty acids and inflammatory mediators that cause adipocyte dysfunction and induce adverse effects in the liver, pancreatic cells and skeletal muscle, as well as, the heart and vascular beds. Energy homeostasis is governed by a complex feedback system between the central nervous system and peripheral neurohormonal signals. These interactions include the integration of long-term adiposity signals, such as leptin and insulin and short-term satiation signals from gastrointestinal system, such as cholecystokinin, pancreatic polypeptide, peptide YY, glucagon-like peptide-1 and oxintomodulin as well as ghrelin. Two distinct types of neurons in arcuate hypothalamic nucleus are important for the control of food intake and body weight: *a*) pro-opiomelanocortin (POMC) neurons, activated by anorexigenic hormones and releasing α -melanocyte-stimulating hormone (α MSH) that reduces food intake activating melanocortin receptors 4 and 3 (MCR4/3) and *b*) orexigenic neurons that secrete neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) that antagonize the effects of α MSH on MCR4/3. Both groups of neurons respond to peripheral signals such as insulin and leptin and are reciprocally inhibited. Insulin and leptin signaling will be also considered because of the key role of both hormones in lipid metabolism and triacylglycerol adipose tissue storing.

RESUMEN: El desequilibrio energético crónico motiva incremento de la adiposidad como consecuencia del aumento de los lípidos intracelulares que origina hipertrofia de los adipocitos e hiperplasia adiposa. Ambos procesos conducen a la liberación incontrolada de adipocinas, ácidos grasos e intermediarios inflamatorios, por el tejido adiposo que, a través de la circulación, alcanzan órganos y tejidos distantes provocando efectos adversos en el hígado, células pancreáticas, músculo esquelético y sistema cardiovascular. El control de la homeostasis energética se realiza mediante un complejo sistema de retroalimentación entre el sistema nervioso central y señales neurohormonales periféricas. Esas interacciones incluyen señales reguladoras a largo plazo que son señales de adiposidad como la leptina y la insulina y señales a corto plazo, que son señales de saciedad, procedentes del tracto gastrointestinal, como la colecistoquinina, polipéptido pancreático, péptido YY, péptido-1 semejante al glucagón, oxintomodulina y ghrelina. En el núcleo arqueado hipotalámico coexisten dos tipos de neuronas con función importante para el control de la ingesta de alimento y el peso corporal: *a*) neuronas POMC (pro-opiomelanocortina), que se activan por hormonas anorexígenas y liberan la hormona estimulante de melanocitos alfa (α MSH), que reduce la ingesta de alimento mediante la activación de los receptores de melanocortina 4 y 3 (MCR4/3) y *b*) neuronas orexigénicas que secretan el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con la proteína Agouti (AgRP) que antagoniza los efectos de α MSH sobre MCR4/3. Ambos grupos de neuronas responden a señales periféricas como la insulina y la leptina y se inhiben recíprocamente. Debido a la función clave de la insulina y de la leptina en el metabolismo lipídico y para el depósito y la movilización de triacilglicérol en el tejido adiposo blanco, se considerará la señalización de ambas hormonas en relación con la obesidad.

*Corresponding Author: palacios@farm.ucm.es

Received: May 1, 2016 Accepted: July 1, 2016

An Real Acad Farm Vol. 82, Special Issue (2016), pp. 87-105

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud considera a la obesidad como una epidemia global que constituye un importante problema de salud pública en los países desarrollados y que, actualmente, afecta también a países en vías de desarrollo. Es una enfermedad crónica, no transmisible de etiopatogenia multifactorial, pero que esencialmente se produce cuando el aporte energético, a un organismo, supera al gasto energético del mismo y la

energía se almacena en forma de triacilglicérol (TAG) o triglicéridos (TG) en los adipocitos, células que forman el tejido adiposo blanco (TAB) y que están especializadas en el depósito intracelular de las reservas grasas del organismo (1-3).

El desequilibrio crónico de calorías aportadas vs gastadas conduce a la obesidad: estado de aumento de peso corporal, en particular del tejido adiposo, de magnitud suficiente para producir consecuencias adversas para la

salud. El exceso de adiposidad corporal, que caracteriza a esta patología, tiene su origen en el notable incremento de los lípidos intracelulares, lo que motiva hipertrofia de los adipocitos e hiperplasia adiposa (4). Ambos procesos se asocian con anomalías de la función de estas células con la consiguiente alteración de la importante función endocrina del TAB y de su crucial papel en el mantenimiento de la homeostasis metabólica. En esas condiciones, el tejido adiposo produce y secreta de forma incontrolada: adipocinas, ácidos grasos libres e intermediarios inflamatorios que, a través de la circulación, alcanzan órganos y/o tejidos distantes provocando disfunción celular y alteraciones en la actividad metabólica de estos sistemas que desembocan en las manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad: acumulación de lípidos y resistencia periférica a la insulina (músculo esquelético), depósito de lípidos (músculo cardíaco) y disfunción endotelial generalizada. La exposición de las células β pancreáticas al exceso de nutrientes motiva hipersecreción de insulina; la exposición de los hepatocitos al exceso de grasas e hidratos de carbono provoca esteatohepatitis y resistencia a la insulina (5,6). Es factor decisivo, también, para el acúmulo de grasa corporal la pérdida del equilibrio entre la síntesis de lípidos (ácidos grasos y TAG) y su degradación (lipólisis y oxidación de ácidos grasos). En esta revisión se considerarán aspectos fundamentales del mantenimiento de la homeostasis energética a través del equilibrio entre el aporte y el consumo de energía por el organismo, así como del control de las vías anabólicas y catabólicas para mantener el equilibrio entre la síntesis y degradación de los lípidos de depósito, en relación con la obesidad (4, 6, 7).

2. REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS ENERGÉTICA. FUNCIÓN DEL HIPOTÁLAMO EN LA INTEGRACIÓN DE SEÑALES PERIFÉRICAS

Aspecto fundamental para el mantenimiento del peso corporal y evitar el exceso de adiposidad es que la energía

que se aporta a un organismo se ajuste de forma precisa a la cantidad de energía consumida por el mismo. El cerebro es el organizador principal de una serie de circuitos fisiológicos implicados en la regulación del metabolismo y mantenimiento de la homeostasis energética (8). Una estructura cerebral relevante, en la coordinación de estos procesos, es el hipotálamo, que se comporta como un transductor de señales hormonales en respuestas bioeléctricas y viceversa. Investigaciones de Hetherington, en la década de los cuarenta del siglo pasado, y las de Gordon Kennedy, en 1953, pusieron de manifiesto la función primordial de esta estructura que, cuando se lesiona la porción ventral de la misma, aumenta el grado de adiposidad, mientras que cuando el daño afecta al hipotálamo lateral se produce anorexia e inanición (9).

En humanos el peso corporal se mantiene dentro de límites estrechos a pesar de la variabilidad de la ingesta de alimentos y del consumo energético. Esta estabilidad en los almacenes corporales de energía evidencia la existencia de un sistema homeostático encargado de su control; cuando se vence la capacidad reguladora del equilibrio energético se producirá pérdida de peso, adelgazamiento, o, por el contrario, obesidad (10).

El sistema que controla el balance energético (Figura 1) incluye, a su vez, dos mecanismos. Uno de ellos actúa en el *corto plazo*: regula el apetito o el inicio y la finalización de las comidas individuales; responde fundamentalmente a señales gastro-intestinales o *factores de saciedad* que se acumulan durante la ingesta de alimentos y contribuyen a terminar la ingesta.

El otro mecanismo que mantiene el equilibrio energético durante períodos prolongados es el sistema de regulación a *largo plazo*, el encargado de la regulación del peso corporal. Está constituido por señales químicas, hormonas, como la leptina, insulina, adiponectina que son *factores de adiposidad*, se liberan en proporción a los depósitos energéticos del organismo e informan al cerebro del estado de los mismos (10, 11).



Figura 1. La estabilidad del peso corporal es el resultado del equilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. El apetito es un sistema que regula, a corto plazo, la ingesta de alimentos. Hormonas como la Insulina, Leptina, Adiponectina, son factores de adiposidad que regulan, a largo plazo, el peso corporal.

En este sistema homeostático se engloban señales nerviosas periféricas y varias moléculas y mediadores con actividades neuroendocrinas que se integran a nivel del sistema nervioso central (SNC) en los núcleos hipotalámicos: *lateral* (centro del hambre) y *ventromedial* (centro de la saciedad). El *núcleo Arqueado* (ARC), estructura localizada en la base del hipotálamo, lleva a cabo, esencialmente, la regulación de las señales hormonales periféricas que llegan al cerebro y son integradas por el hipotálamo (Figura 2) (11-13).

En el núcleo ARC se localizan dos poblaciones neuronales, una de ellas corresponde a las neuronas liberadoras de pro-opiomelanocortina (POMC) que expresan proopiomelanocortina/transcrito relacionado con cocaína y anfetamina (POMC/CART), cuya estimulación inhibe el apetito e induce anorexia; estas neuronas responden a la estimulación liberando la hormona estimulante de los melanocitos α (α MSH), que se une con elevada afinidad a los receptores de melanocortina tipo 3 y 4 (MC3R y MC4R) y reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal, lo que avala su acción anorexígena (14).

Existe además, en el núcleo ARC, una población de neuronas que expresan el Neuropeptido Y y el péptido relacionado con la proteína Agouti (NPY/AgRP). Son neuronas orexígenas, estimulan el apetito. Estas neuronas, a través de la liberación de los péptidos NPY/AgRP, antagonizan la acción de los receptores de melanocortina, principalmente del MC4R. La infusión repetida de NPY y AgRP induce obesidad, confirmando la acción orexígena de las neuronas (AgRP/NPY).

Los efectos opuestos que inducen los dos diferentes tipos de neuronas mencionados se llevan a cabo, en parte, a través de las mismas neuronas efectoras, mediante la producción de acciones opuestas sobre el mismo mecanismo de señalización, conocido como vía central de las melanocortinas (Figura 3) (10, 14, 15).

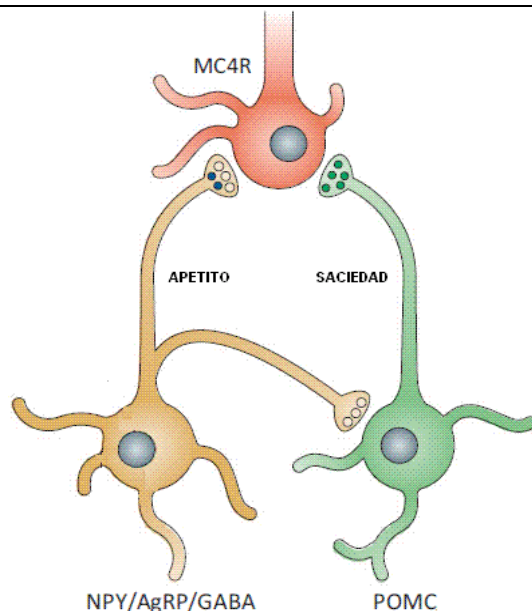


Figura 2. Neuronas AgRP y neuronas POMC en el núcleo Arqueado.

La POMC es una proteína precursora de varios péptidos biológicamente activos, entre ellos, las hormonas que estimulan a los melanocitos α y β (α y β -MSH), que actúan sobre MC3R y MC4R para activar una respuesta anorexígena. (Figura 3) Por el contrario, AgRP es un antagonista competitivo de MSH, por lo que reduce la señalización a través de MSH, con lo que promueve el consumo de alimentos (13). Tanto las neuronas POMC como las AgRP expresan receptores para leptina e insulina, que son susceptibles de activación por las respectivas hormonas para incrementar la expresión del ARNm de POMC, y disminuir los niveles de ARNm de NPY y AgRP (Figura 3).

La activación de las neuronas pro-opiomelanortina (POMC) del núcleo ARC dispara la liberación de la hormona α -MSH en el terminal axónico. Esta hormona, a su vez, activa a los MC4R, suprimiendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto de energía (10, 14).

La estimulación de la actividad de las neuronas AgRP (o NPY/AgRP), por el contrario, permite la liberación de AgRP, la cual antagoniza el efecto de la α -MSH sobre los receptores MC4R. Pero el sistema NPY/AgRP no sólo antagoniza a las células POMC anorexígenas en los sitios donde se localizan los MC4R sino que también inhibe directamente el pericario POMC. Esta inhibición involucra al NPY y al ácido gamma aminobutírico (GABA) (16), evento que ocurre a través de la invasión sináptica de las células POMC por parte de los terminales AgRP (Figuras 2 y 3). La leptina y la insulina aumentan la tasa de descarga de impulsos nerviosos de las células POMC a través de mecanismos pre y postsinápticos al tiempo que disminuyen la de las células AgRP. Por el contrario, la ghrelina producida en el estómago aumenta la tasa de disparo de las neuronas AgRP a través de un mecanismo directo, mientras que disminuye la frecuencia de potenciales de acción de las neuronas POMC predominantemente por un mecanismo presináptico. Ambas poblaciones de neuronas expresan GABA. A través de este neurotransmisor con propiedades inhibitorias, las neuronas AgRP inhiben a las POMC cercanas (16).

Las neuronas del núcleo ARC se proyectan, a su vez, al núcleo paraventricular (PVN) el centro de la saciedad (Figura 3). El PVN puede considerarse un núcleo efector del hipotálamo, puesto que regula la secreción de hormonas pituitarias, liberando neuropeptidos desde sus proyecciones hacia la eminencia media. También participa en la regulación de la función autonómica mediante proyecciones a las neuronas preganglionares simpáticas y parasimpáticas. Un ejemplo de ello son las neuronas TRH en el PVN, que regulan el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Un segundo lugar de proyección de las neuronas del núcleo ARC (AgRP y MSH) es hacia neuronas en el hipotálamo lateral (centro de la alimentación), que expresan los neuropeptidos orexigénicos hormona concentradora de melanina (MCH) y orexina/hipocretina.

El NPY y el AgRP son péptidos con efecto anabólico (orexígeno) mientras que la POMC es un péptido con efecto catabólico de acción anorexígena. La hormona

estimulante de melanocitos, α MSH, péptido originado a partir de la POMC es un agonista de MC3R y MC4R que desempeñan función fundamental en la regulación del gasto energético y en la concentración de hormonas

orexígenas y anorexígenas, así como en la regulación del peso corporal. Las mutaciones de estos receptores, particularmente las que afectan a MC4R, se consideran factores causales del desarrollo de la obesidad (14,17).

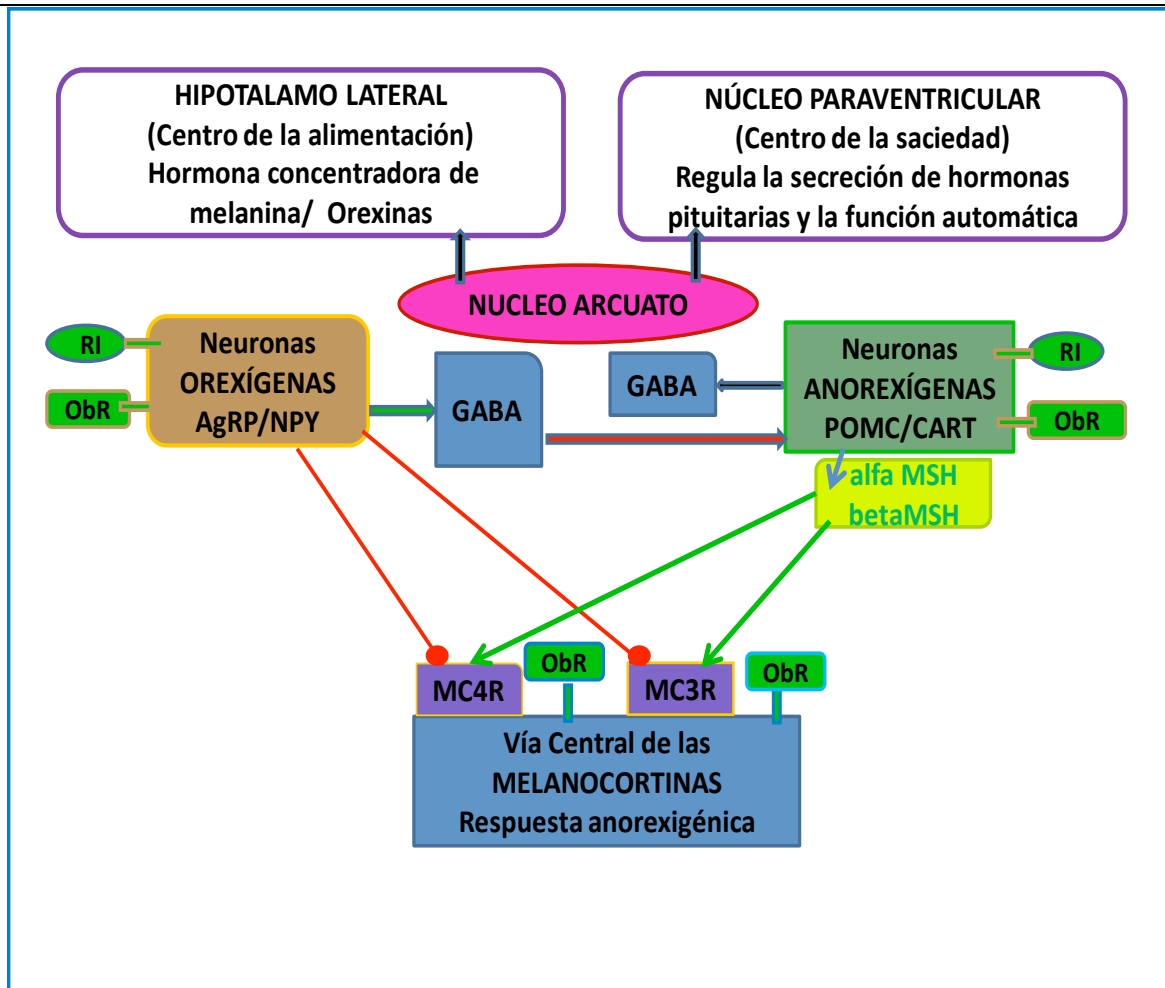


Figura 3. Regulación central del equilibrio energético. Relación entre regiones hipotálamicas reguladoras del equilibrio energético. AgRP: péptido relacionado con la proteína Agouti; NPY: neuropéptido Y; POMC: pro-opiomelanocortina; CART: transcrito relacionado con cocaína y anfetamina; α y β MSH: hormonas estimulantes de los melanocitos α y β ; MC3R: receptor-3 de melanocortina; MC4R: receptor-4 de melanocortina; GABA: ácido gamma-amino butírico; RI: receptor de insulina; ObR: receptor de leptina. (Líneas rojas inhibición. Líneas verdes estimulación).

2.1. Neuropéptido Y

El NPY, es una molécula de 36 aminoácidos, con elevada capacidad para estimular el apetito. Se sintetiza en el núcleo arqueado desde donde se proyecta al NPV. De los cinco tipos de receptores, Y1, Y2, Y3, Y4, Y5, del NPY, caracterizados actualmente, es al receptor Y1 al que se le atribuye función relevante para que el NPY, desarrolle su fuerte efecto estimulante del apetito y la regulación del consumo de alimentos. Su administración intracerebral induce balance energético positivo, al aumentar el almacenamiento de grasa, actuando fundamentalmente en el NPV donde abundan los receptores Y1 y Y2. NPY, aumenta la ingesta alimentaria, reduce el estímulo del sistema nervioso simpático en el tejido adiposo pardo, con el consiguiente descenso del gasto energético, e incrementa la actividad de las enzimas

lipogénicas del hígado y del TAB, produciendo obesidad.

El sistema NPY hipotalámico se halla normalmente inhibido por retroalimentación negativa ejercida por la leptina y por la insulina, cuyos receptores abundan en el núcleo ARC. La vía del NPY se activa en respuesta a señales originadas por la disminución de los depósitos de grasa corporal, como ocurre en el ayuno o en la diabetes mellitus no controlada y en aquellas otras circunstancias que se asocian a pérdida de peso debido al descenso de la retroalimentación negativa ejercida por la insulina y la leptina. En estos casos aumentaría la expresión del gen NPY en las neuronas del núcleo ARC y la liberación de NPY en el NPV. Tras la pérdida de peso, al descender la concentración de leptina e insulina, se activaría el sistema NPY, facilitando la recuperación ponderal. El NPY estimula la ingesta cuando se inyecta en el sistema ventricular del cerebro de ratas produciendo hiperfagia,

hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. De igual forma, inyecciones repetidas de NPY producen obesidad en pocos días incrementando la actividad lipogénica en el TAB y modificando la actividad del sistema nervioso autónomo y a la función neuroendocrina. Por otra parte, el ARNm para el NPY se sobreexpresa en el hipotálamo de ratones obesos ob/ob y de ratones en ayuno. Al parecer, en situaciones de deficiencia en leptina el NPY es el principal factor causante de hiperfagia y obesidad (13, 18).

2.2. Péptido relacionado con Agouti

El AgRP es una molécula de señalización paracrina que se coexpresa con el NPY únicamente en el núcleo ARC del hipotálamo, aunque se distribuye hacia el NPV y otras regiones del SNC. Su potente acción estimulante del apetito y de la ganancia de peso corporal se comprueba cuando se administra en el SNC. Su eliminación provoca inhibición de la ingesta de alimentos y como consecuencia pérdida de peso corporal. AgRP antagoniza la acción anorexígena de la α -MSH, a nivel de los receptores MC3 y MC4, pero no actúa sobre los receptores MC1. El proteoglicano transmembrana, el *syndecan-3*, perteneciente a la familia de los heparan-sulfato, potencia la acción inhibitoria del AgRP sobre el MC4, por lo que puede ser un importante regulador del apetito fomentando la ingesta (19).

2.3. Pro-opiomelanocortina

POMC es un péptido de acción anorexígena, precursor de varios péptidos biológicamente activos, melanocortinas (MC) que estimulan a los melanocitos α y β (α -MSH y β -MSH), los cuales, a través de su unión a los MC3R y MC4R, activan una respuesta anorexígena. (Figura 3). En el cerebro de mamíferos la expresión del gen POMC se limita a las hormonas del núcleo ARC, que se proyectan sobre áreas que participan en la homeostasis de energía tales como el PVN. Estas áreas cerebrales expresan receptores de MC (MC3R y MC4R). El ayuno reduce las concentraciones de ARNm en el núcleo ARC, efecto que puede deberse a la señal débil de leptina, ya que en las neuronas POMC del núcleo ARC se expresan receptores de leptina (10). Asimismo, la capacidad de la leptina para disminuir la ingesta de alimentos y activar las neuronas de PVN se bloquea por los antagonistas de los receptores de MC. La expresión del receptor de la toxina diftérica en neuronas POMC, específicamente en el núcleo ARC, seguido de la administración de la toxina diftérica (DT), conduce a un aumento de la ingesta alimentaria a largo plazo y como consecuencia de ello, a la generación de obesidad.

La melanocortina endógena más implicada en el control de la ingesta y del peso corporal es la α -MSH, que se une con gran afinidad a los MC3R y MC4R (4, 15).

El péptido AgRP es un antagonista competitivo de α -MSH, por lo que reduce su señalización y promueve el consumo de alimentos. Al igual que POMC, AgRP, se expresa en el núcleo ARC y su expresión está, también, regulada por el ayuno y por la deficiencia en leptina, lo que evidencia el papel importante de los receptores de MC

en la regulación del peso corporal y la necesidad del adecuado equilibrio entre la acción de la α -MSH y el AgRP para la regulación de la ingesta y del gasto energético. Aunque actualmente se considera al NPY como la molécula orexígena más potente, su efecto permanece pocas horas, mientras que el de la AgRP persiste durante más tiempo (aproximadamente una semana tras su administración intraventricular en el cerebro). Tanto las neuronas POMC como las AgRP expresan receptores para leptina y para insulina, que son susceptibles de activación por las respectivas hormonas para incrementar la expresión del ARNm de POMC, y disminuir los niveles de ARNm de NPY y AgRP (10, 17, 19) (Figura 3).

La activación de las neuronas POMC del núcleo ARC dispara la liberación de la hormona estimulante de melanocitos α (α -MSH) en el terminal axónico. Esta hormona, a su vez, activa a los MC4R, suprimiendo la ingesta de alimentos e incrementando el gasto de energía. La estimulación de la actividad de las neuronas AgRP (o NPY/AgRP), también del núcleo ARC, por el contrario, permite la liberación de AgRP, la cual antagoniza el efecto de la α -MSH sobre los receptores MC4R. Pero el sistema NPY/AgRP no sólo antagoniza a las células POMC anorexínicas en los sitios donde se localizan los MC4Rs sino que también inhibe directamente el pericario POMC. Esta inhibición involucra al NPY y al GABA, un evento que ocurre a través de la innervación sináptica de las células POMC por parte de los terminales AgRP (15) (Figuras 2 y 3).

3. SEÑALES HORMONALES QUE REGULAN EL APETITO A CORTO Y LARGO PLAZO

Para la regulación del apetito y por tanto de la homeostasis energética resultan esenciales las señales que recibe el cerebro respecto a las reservas de nutrientes en el organismo. Son varios los factores periféricos, que a través de su efecto directo sobre el SNC modulan la ingesta de alimentos. El conocimiento de la función de hormonas que a través del hipotálamo regulan el equilibrio energético ha avanzado notablemente en las dos últimas décadas (20).

Entre los péptidos gastrointestinales (PGI) que inducen saciedad y constituyen señales moleculares que *regulan la ingesta de alimentos a corto plazo* se encuentran, como más destacados, la *Colecistoquinina (CCK)*, y el *Polipéptido pancreático (PP)*. Se liberan durante o después de una comida. Pueden actuar localmente de forma auto- ó paracrina, o pueden ser vertidos a la circulación y actuar de forma endocrina. Los péptidos de la saciedad transmiten la información al cerebro, a través de los nervios periféricos (fibras vagales aferentes) y de los receptores del propio cerebro.

El bloqueo de estos péptidos endógenos con antagonistas específicos aumenta la ingesta de alimento, mientras que la administración repetida de estos péptidos de la saciedad a ratas motivaba reducción de la cantidad de cada comida pero no se modificaba el peso corporal, porque se registraba aumento del número de comidas

espontáneas por lo que estos péptidos tienen una influencia limitada en la adiposidad. Existen, sin embargo señales que actúan a medio y largo plazo.

3.1. Colecistoquinina

La CCK se sintetiza en el duodeno y en el yeyuno. Se localiza también en el hipotálamo, principalmente en el núcleo ventromedial. Inicialmente se comprobó que su administración a ratas reducía la ingesta de alimento, según un modelo dependiente de la dosis. Posteriormente se han descrito similares efectos de la hormona en humanos, donde se han caracterizado dos subtipos de receptores, CCK/A y CCK/B, que se distribuyen en el sistema GI y en el cerebro, respectivamente. Se ha referido que el receptor CCK/A es el más eficaz para reducir la ingesta de alimento. La CCK se libera por el duodeno, durante la comida, en respuesta a la entrada del bolo alimentario, y rebaja el grado de llenado gástrico a través de los receptores de tipo A. La constricción pilórica que inhibe el vaciamiento gástrico es otro de sus efectos periféricos que contribuye a la sensación de llenado y saciedad. La comida también estimula la liberación de CCK cerebral en el hipotálamo la cual, actuando a través de receptores de tipo B, ejerce un efecto anorexigénico (21,22).

La vagotomía elimina el efecto periférico de la CCK. La inyección del péptido en el núcleo ventromedial, suprime la ingesta e incrementa la actividad simpática. Puesto que las neuronas que liberan CCK y sus receptores se localizan a lo largo de una cadena desde el intestino, vía vagal, hasta el núcleo del tracto solitario y al hipotálamo medio ventral se ha sugerido que la CCK influencia el medioambiente de la ingesta en todos estos niveles (22).

La mayor parte de las investigaciones sobre la posible utilidad terapéutica de la administración de CCK y del ligando del receptor CCK oralmente activo, se han llevado a cabo en la última década pero no han arrojado resultados satisfactorios para su utilidad frente a la obesidad (6).

3.2. Polipéptido pancreático

El polipéptido pancreático (PP). Es un péptido anorexigénico de 36 aminoácidos, secretado principalmente en los islotes de Langerhans y en menor proporción por el colon y el recto. La concentración de PP en la circulación es baja durante el ayuno pero se eleva con la ingesta calórica y proporcionalmente a la misma. Su efecto reductor de la ingesta de alimentos, se ejerce directamente a través del receptor Y4, localizado en el tronco cerebral y en el hipotálamo. Se ha comprobado que en roedores, los efectos anoréxicos del PP se suprimen por vagotomía, lo que sugiere que también puede actuar a través del nervio vago. El receptor Y4 se expresa en el núcleo ARC, NPV, complejo dorsal del vago (DVC) en el núcleo motor dorsal del vago (DVN) y núcleo del tracto solitario (NTS) entre otras localizaciones cerebrales (22).

A pesar de sus efectos anoréxicos demostrados y su posible utilidad frente a la obesidad, aún no se conocen con claridad los núcleos hipotalámicos y las vías descendentes exactas a través de las cuales funciona el

agonismo PP /Y4 para regular la ingesta de alimentos y el peso corporal. Un estudio reciente en ratones ha demostrado la supresión periférica, mediada PP, de las vías orexígenas, en el área lateral del hipotálamo, o *centro de alimentación* y la regulación positiva de las vías anorexígenas en el hipotálamo ventromedial o *centro de saciedad*. Se comprobó que estos efectos tenían lugar a través del receptor Y4, ya que no fueron reproducibles en ratones carentes (knockout) del receptor Y4. Aunque los efectos anoréxicos del PP, regulados en el hipotálamo, aún no se han caracterizado completamente, un producto con la capacidad de aumentar la producción endógena del péptido pancreático y a la vez capaz de evitar su degradación en la circulación, o de incrementar la señalización, mediada por Y4, constituiría una herramienta con futuro prometedor en la lucha contra la obesidad (23, 24).

3.3. Péptido YY

El péptido YY (PYY) es miembro de la familia de las proteínas PP-plegadas. Interviene en la *regulación del balance energético y de la ingesta a medio plazo*. Su denominación se debe a los residuos de tirosina que ocupan los extremos C- y N- terminal de su cadena polipeptídica. El péptido nativo, tal como se sintetiza y se libera por las células L del tracto gastrointestinal tiene 36 residuos aminoácidos. Sin embargo, la mayor parte de PYY en la circulación tiene 34 aminoácidos (PYY₃₋₃₆) y se corresponde con una forma truncada en su extremo N-terminal del PYY₁₋₃₆. Esta última forma es más activa para su unión a receptores específicos de los que se han descrito tres tipos: Y1, Y2, Y5, de los cuales el receptor Y2 es el más selectivo. PYY₁₋₃₆, predomina durante el ayuno, mientras que PYY₃₋₃₆ es la forma circulante, más abundante después de una comida. Su concentración aumenta desde los 15 minutos, alcanza un máximo a los 90 y permanece elevada durante unas seis horas, reflejando el tamaño de la comida, composición de la misma (la grasa es el secretagogo fundamental) y su contenido calórico (6, 24).

Al igual que el PP, cuando se administra periféricamente, PYY₃₋₃₆, ejerce sus efectos inhibitorios sobre la ingesta de alimentos a través de receptores (Y1, Y2, Y5) acoplados a proteínas G mostrando mayor afinidad para la unión con el receptor Y2. Esta preferencia se ha constatado al comprobar la inhibición de la ingesta de alimento en respuesta a la administración de un agonista selectivo de Y₂, así como la atenuación de este efecto inhibitorio como respuesta a los antagonistas de este receptor. El receptor Y2 se localiza en el núcleo arqueado, preóptico y dorsomedial del hipotálamo. Se ha descrito su presencia, también, en el hipotálamo posterior, y otras localizaciones cerebrales (núcleo medial de la amígdala, área parabranchial, sustancia nigra, NPV, núcleo reticular posterior y núcleo el tracto solitario). En el núcleo ARC más del 80 % de las neuronas de NPY coexpresan el ARNm del receptor Y2, lo que sugiere que este receptor es un autorreceptor presináptico que regula la liberación de NPY. La inyección de agonistas NPY en el núcleo ARC de ratas, en el inicio de la fase oscura, produce reducción de

la ingesta que persiste durante 8 horas, habiéndose demostrado que disminuye la liberación de NPY e incrementa la de α -MSH desde la POMC. De esta forma, tras ser liberado tras la ingesta, disminuye la cantidad de comida ingerida y el peso corporal. En humanos, la inyección de PYY₃₋₃₆ disminuye en un 36 % el volumen ingerido de forma inmediata y un 33 % el volumen total de 24 horas por lo que se considera el regulador principal de la ingesta en periodos de tiempo intermedios. En los sujetos obesos el PYY reduce la ingesta en un 30 %, reduce, también, significativamente la secreción de ghrelin, sus concentraciones, tanto las basales como las estimuladas, son significativamente inferiores a las correspondientes en controles no obesos (lo que descarta la existencia de una resistencia como ocurre con la leptina) y se correlaciona negativamente con el índice de masa corporal. Puesto que los niveles de PYY₃₋₃₆ son, a menudo, inferiores en los estados de obesidad, se ha sugerido que esta característica debe tener un papel causal en el desarrollo de obesidad (24, 25).

Desde el punto de vista de la utilidad terapéutica, PYY₃₋₃₆ ha mostrado efectos anoréxicos en individuos de peso normal, así como en los obesos. En ensayos en los que participaban individuos delgados y obesos, se ha constatado que la administración intravenosa de PYY₃₋₃₆ motivaba disminución del apetito y una restricción de casi el 30 % en la ingesta calórica tanto en el grupo de individuos obesos como en el de sanos. El hecho de que en estado de obesidad se mantengan las capacidades anorexigénicas del PYY₃₋₆ exógeno indica que los individuos obesos no desarrollan resistencia lo que ha impulsado estudios de pérdida de peso a largo plazo mediante la administración crónica del péptido. Se han observado aumentos significativos de los niveles de PYY₃₋₃₆ circulante tras la cirugía gastrointestinal contribuyendo, posiblemente, a la inicial y sostenida pérdida de peso a largo plazo atribuida al procedimiento quirúrgico. Con la aplicación (tres veces al día) de un spray nasal de PYY₃₋₃₆ se han conseguido reducciones moderadas del peso corporal en humanos. Prácticamente, en todos los ensayos clínicos se han producido efectos colaterales indeseables entre los cuales figuran náuseas y vómitos que han impuesto limitaciones a la utilidad del PYY₃₋₃₆ o de los agonistas del receptor Y₂ como agentes anti-obesidad. El desarrollo de análogos más potentes, de rutas de administración diferentes o manejo de nuevas combinaciones con otras hormonas puede abrir el futuro potencial del PYY₃₋₃₆ como una terapia de anti-obesidad (23-25).

4. SEÑALES PERIFÉRICAS DE ADIPOSIDAD

En la regulación del balance energético a largo plazo tienen función esencial dos hormonas segregadas en proporción a la masa grasa corporal, la insulina y la leptina. La primera se produce en las células β del páncreas y la segunda se sintetiza y secreta, principalmente por el TAB. La concentración plasmática de ambas hormonas es proporcional a los cambios de la adiposidad, aumentando en los momentos de balance energético

positivo y disminuyendo cuando este balance es negativo. Tanto la hormona de origen pancreático, insulina, como la de origen adiposo, leptina, inducen efectos anoréxicos: inhiben los procesos anabólicos (inhibición de NPY y AgRP) y estimulan los catabólicos (POMC/CART) a escala central (14, 26, 27).

4.1. Insulina.

El receptor de insulina se expresa en varias áreas cerebrales, distribuyéndose abundantemente en el núcleo ARC, donde se colocaliza con las neuronas NPY, lo que señala a esta población neuronal como posible candidato para la acción de la hormona. Cuando la insulina se inyecta en diferentes núcleos hipotalámicos particularmente en el núcleo ARC se produce inhibición de la ingesta de alimentos, situación que se revierte con la administración de anticuerpos antiinsulina. Además, la inactivación de los receptores para insulina en el cerebro se acompaña de un cuadro de hiperfagia, obesidad, hiperinsulinemia e hiperleptinemia.

El mecanismo de transducción de señales propuesto para la acción de insulina, a nivel de las neuronas hipotalámicas en el núcleo ARC, implica la activación de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) que produce fosfatidilinositol trifosfato (PIP3) y activación de la proteína quinasa B (PKB) que fosforila FOXO, un factor de transcripción, que se une al ADN en regiones promotoras de los genes diana y que se libera para su posterior relocalización en el citoplasma. La regulación de la actividad de FOXO por insulina afecta de manera específica la síntesis de neurotransmisores promoviendo la expresión de POMC e inhibiendo la de AgRP (25-27).

4.2. Leptina.

La secreción de leptina constituye una señal de retroalimentación ejercida a través de sus receptores localizados en el hipotálamo. La unión de leptina a su receptor desencadena la autofosforilación del factor de transcripción STAT3, y su translocación al núcleo, donde se une a secuencias específicas del ADN para modular la transcripción de genes diana induciendo la expresión de POMC y la represión AgRP (28).

En conjunto, los niveles circulantes de insulina y de leptina transmiten información al SNC sobre reservas de energía, no obstante, el mecanismo y significado fisiológico de la acción concomitante de ambas hormonas sobre POMC no está totalmente dilucidado. La supresión del receptor de insulina no afecta al peso corporal, mientras que la supresión del receptor de leptina induce obesidad a corto plazo. Investigaciones llevadas a cabo en ratones manipulados genéticamente, carentes del receptor de leptina en cerebro, han evidenciado que la acción de esta hormona en el SNC representa la mayoría de los efectos de la leptina sobre la energía y la homeostasis de la glucosa. Cuando los niveles de leptina se reducen, se ve favorecida la expresión de NPY/AgRP, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos; por el contrario, en situaciones de abundancia de reservas energéticas, la estimulación de los receptores centrales de leptina,

conduce a un aumento de la expresión de POMC y mayor generación de α MSH, encargándose de transmitir la señal inhibitoria de la ingesta de alimentos.

La leptina y la insulina tienen muchas propiedades comunes. Sus concentraciones circulantes son proporcionales a la adiposidad; ambas hormonas entran en el sistema nervioso central por un proceso de transporte saturable mediado por receptores a través de las células endoteliales de los capilares cerebrales; los receptores de la insulina están localizados en las mismas áreas hipotálamicas claves que los receptores de la leptina y la insulina administrada directamente en el SNC reduce la ingestión de alimentos y el peso corporal de una manera dependiente de la dosis. En cambio, la secreción de la insulina se produce en respuesta a una sola comida mientras que con la secreción de la leptina esto no ocurre. Aunque los mecanismos de control de la síntesis y secreción de la leptina aún no están perfectamente aclarados, la insulina parece desempeñar un papel clave, aumentando con un retraso de varias horas la leptinemia (28-31).

5. OTROS PÉPTIDOS GASTROINTESTINALES REGULADORES DEL APETITO Y DE LA SACIEDAD

5.1. Ghrelina

Es un péptido *con efecto anabólico (orexigénico)*, es una molécula de 28 aminoácidos en cuya cadena peptídica se inserta un radical acilo a nivel de la serina en posición 3. Esta modificación covalente de su estructura primaria resulta esencial para la función fisiológica de la ghrelina. Su síntesis tiene lugar principalmente en las células del fundus del estómago, *células oxínticas*, y en el intestino delgado proximal. En menor cantidad, también, secretan la hormona el páncreas, riñones, pulmón, placenta, testículos, pituitaria e hipotálamo. El contenido de ghrelina en el SNC es bajo, no obstante, por medio de análisis inmunohistoquímico, se han identificado neuronas productoras de la hormona en el núcleo ARC que, a pesar de las mínimas concentraciones existentes, pueden tener un papel relevante en la regulación homeostática de la energía.

Descubierta en 1999 por Kojima y col. la ghrelina, es la única hormona circulante de la que actualmente se sabe que estimula el apetito y fomenta la ingesta de alimentos. Es también la única sustancia de la que se conoce su secreción en respuesta a la reducción del contenido intestinal y cuya secreción cesa con la ingesta. Su denominación de “hormona del hambre” se debe al incremento de sus niveles a durante el ayuno, fomentando la ingesta de alimentos.

Se describió inicialmente como un ligando endógeno del receptor secretagogo de la hormona de crecimiento. Posteriormente se comprobó su importante papel en el control de la homeostasis energética. La administración intraventricular en el cerebro de ghrelina, conduce al inicio de la ingesta de alimentos y al aumento significativo de la misma favoreciendo el aumento del peso corporal.

En la señalización de la ghrelina circulante intervienen neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo. Se ha demostrado que las neuronas que expresan dos potentes péptidos orexígenos, el NPY y AgRP reducen la actividad de las neuronas de POMC con intervención de la ghrelina. Por lo tanto, NPY y AgRP son intermediarios del efecto orexígeno de la ghrelina circulante a través de la inhibición de la señalización de melanocortina

La señalización por ghrelina alcanza el núcleo ARC a través de la innervación vagal aferente. Experimentalmente se ha comprobado que con la vagotomía quirúrgica subdiafragmática ó mediante *capsaicina* se bloquea la capacidad de la ghrelina, administrada periféricamente, para estimular el apetito (32).

Se han identificado dos isoformas de la ghrelina: una de ellas acilada que es activa y otra des-acilada que es una isoforma inactiva de la hormona. La ghrelina octanoilada, activa, tiene una vida media corta. A los 30 minutos, aproximadamente, de su liberación pierde el radical acilo para convertirse en la forma desacilada e inactiva (32, 33).

La acilación del péptido *pro-ghrelina* está catalizada por la enzima ghrelina acetil transferasa (GOAT), cuyos sustratos son ácidos grasos de cadena media. El ARNm del gen que codifica para GOAT aumenta en la mucosa gástrica tras un período de ayuno, al igual que ocurre con el nivel de ghrelina.

La inserción del radical octanoilo, que convierte a la hormona en su forma biológicamente activa, es esencial para su reconocimiento por los receptores de ghrelina, GHS-R, que se encuentran en el hipotálamo, localizados particularmente en neuronas NPY/AgRP. La activación de estos receptores, del tipo del secretagogo de la hormona de crecimiento, conduce a la estimulación de la ingesta alimentaria, incremento de la adiposidad y secreción de la hormona de crecimiento. Se ha referido un efecto de regulación negativa de la actividad de la ghrelina por un receptor huérfano, GPR83, perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Mediante técnicas inmuno-histoquímicas se ha comprobado que el receptor GPR83, es muy abundante en el núcleo ARC, siendo su expresión particularmente elevada, en subconjuntos específicos de neuronas que se colocan con el receptor de ghrelina (GHS-R) y con el péptido AgRP. Estudios *in vitro* han demostrado que el receptor GRP83 heterodimeriza con GHS-R y motiva, así, disminución de la respuesta a la hormona, lo que sugiere la participación del receptor huérfano GPR83 en la regulación de la homeostasis de energía mediante la disminución de la capacidad de la ghrelina para unirse y activar a su receptor, GHS-R (34).

En la última década, se ha avanzado mucho en el conocimiento de las diferentes actividades de la ghrelina. La posibilidad de evaluar las isoformas (acilada y des-acilada) del péptido ha permitido avances importantes en este conocimiento, así como en el de su función en el metabolismo. Sin embargo, es necesaria una cuidadosa interpretación de los estudios que evalúan la ghrelina total frente a la ghrelina activa e inactiva. La hormona des-

acilada no se une al receptor GHS-R y sus funciones biológicas son inciertas en ausencia de un receptor equivalente identificado. En general se admite que las dos isoformas tienen efectos diferenciales en los tejidos. Actualmente hay investigaciones en desarrollo que tratan de comprobar y evaluar la intervención de la ghrelina en la motilidad gastrointestinal, memoria, inflamación, apoptosis, y en la actividad de la dopamina (35).

En estado de obesidad, se han observado cambios en los niveles de ghrelina. La concentración de la hormona circulante es menor en pacientes obesos que en individuos normales. El tejido visceral adiposo es más sensible a estos niveles bajos si se compara con el tejido adiposo subcutáneo lo que indica que en los individuos obesos el depósito de triglicéridos debe ocurrir, preferencialmente, en los depósitos de grasa viscerales. Los niveles de ghrelina se normalizan con la recuperación del peso ideal. Sin embargo, el estado obeso se convierte en homeostático, fomentando la fácil adquisición de peso tras la pérdida del mismo inducida por la dieta. También se ha encontrado relación entre la hormona orexigénica y la insulina en pacientes insulino-resistentes (con niveles elevados de insulina poseen concentraciones bajas de ghrelina).

Se han identificado mutaciones de la ghrelina, en humanos, que se han relacionado con la obesidad. Entre ellas las que consisten en el cambio de posición de nucleótidos en el precursor pre-proghrelina; así como otras, que afectan al receptor GHS-R. Estas últimas son raras y no todas son causa de obesidad.

El empleo de agentes farmacológicos para interferir la señalización de ghrelina puede conducir a la disminución del consumo de alimentos y en última instancia a la pérdida de peso. Otro acercamiento más drástico para la interrupción de la señalización de ghrelina es la cirugía bariátrica. Aunque ese último procedimiento se ha mostrado eficaz, en general, para revertir las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad mórbida, no está disponible para el tratamiento generalizado de esta patología. Por ello se han propuesto medicamentos (antagonistas) cuyas dianas son la ghrelina y el receptor GHS-R, como atractivas modalidades de lucha contra la obesidad (34, 35). Actualmente están en estudio varios ligandos del receptor GHS-R. Se ha desarrollado, también, una vacuna contra la obesidad que impide que la ghrelina llegue al sistema nervioso central. A pesar del enorme potencial para la intervención farmacológica de la obesidad, teniendo como objetivo la ghrelina, actualmente, no se dispone de ningún fármaco de este tipo en el mercado. Los inconvenientes encontrados en las aproximaciones farmacológicas desarrolladas son principalmente la escasa eficacia mostrada, carencia de selectividad, deficiente biodisponibilidad y ausencia de resultados que avalen una pérdida sostenida de peso (32).

5.2. Péptido semejante al glucagón

El péptido semejante al glucagón (GLP)-1, se libera a partir de pequeñas células intestinales y de las células L

del colon, en proporción a la energía ingerida. Su administración periférica desarrolla efectos anoréxicos, tanto en individuos delgados como en obesos. Efectos que se han asociado a la reducción del vaciamiento gástrico y a la supresión de la secreción gástrica ácida. Ambos tipos de administración, central y periférica de GLP-1 o de agonistas del receptor de GLP-1 se han mostrado eficaces para realzar la saciedad y reducir la entrada de alimentos, promoviendo la pérdida de peso en roedores y humanos. Se ha referido que individuos obesos, tenían retrasos en la liberación post-prandial de GLP-1, y presentaban niveles circulantes reducidos del péptido. Sin embargo, mantenían su sensibilidad al mismo, administrado periféricamente, y a sus efectos anoréxicos. Como ocurre con PYY, se ha demostrado que la cirugía estimula la respuesta postprandial de GLP-1. Su vida media es de unos cinco minutos, debido a la inactivación y aclaramiento por la enzima dipeptidyl peptidasa-IV (DDP-IV). Esta característica, supone una barrera importante de cara a su posible utilidad terapéutica. Las aproximaciones, usualmente investigadas, para salvar este problema incluyen la inhibición de la DDP-IV y la utilización de análogos de GLP-1 más estables. La inhibición de DPP-IV ha resultado útil en el tratamiento de T2DM, pero los resultados han sido menos prometedores en el caso de su utilización frente a la obesidad. Los agonistas, no peptídicos, del receptor de GLP-1, o resistentes a DPP-IV, han recibido atención más recientemente y son más prometedores como terapias antiobesidad. En humanos no diabéticos se está investigando actualmente, como agente antiobesidad, un análogo de GLP-1, *exendina-4*, (descubierto en el veneno de *Heloderma suspectum*). Sus efectos secundarios adversos, entre los que se incluyen náuseas y vómitos, sitúan las limitaciones de su uso en la dosis máxima tolerable. El análogo de GLP-1 altamente homólogo, con vida media larga, *liraglutide*, también se cita como agente farmacológico reductor del peso corporal, con buena tolerancia en seres humanos. Sin embargo, siguen siendo las náusea transitorias su efecto colateral más común. Actualmente, se encuentran en estudio análogos con mayor similitud a la forma humana de GLP-1, en cuyas moléculas se está determinando su eficacia como fármacos contra la obesidad. Muy conveniente sería el esclarecimiento de los mecanismos implicados en la producción endógena de GLP-1 lo que unido a la conocida propiedad aditiva de los efectos saciantes de GLP-1 y PYY, supondría un nuevo enfoque en la lucha contra la obesidad (24, 26).

5.3. Oxintomodulina

La Oxintomodulina (OXM) es el producto del gen proglucagón. Se libera de las células L del intestino en respuesta a la ingesta de alimentos y proporcionalmente a su contenido calórico. La administración de OXM reduce la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía en roedores y en seres humanos. El efecto anoréxico de OXM se bloquea por *exendina*, antagonista del receptor GLP-1R, lo que sugiere que OXM lleva a cabo sus efectos a través del GLP-1R. Sin embargo OXM tiene relativamente baja

en afinidad, *in vitro*, para el GLP-1R. Esta afinidad es 50 veces menor que la que posee GLP-1 para GLP-1R. Esto plantea la posibilidad de la existencia de un receptor, hasta ahora no identificado, a través del cual OXM ejerce su efecto anoréxico. De hecho, varios efectos de la OXM parecen ser independientes del receptor GLP-1R (22, 24).

6. FUNCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO Y DISFUNCIÓN DEL ADIPOCITO

Se considera al TAB el segundo tejido en importancia para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. El desequilibrio crónico de calorías aportadas respecto a las gastadas, conduce a un aumento excesivo del TAB que se manifiesta por el aumento del tamaño y del número de los adipocitos para atender a la creciente tasa de las reservas energéticas en forma de TG (5, 7). Tanto la hipertrofia de los adipocitos como hiperplasia adiposa, conducen a la disfunción de y liberación incontrolada de adipoquinas, ácidos grasos libres e intermediarios inflamatorios por los adipocitos. El aumento en la circulación de estas moléculas, como consecuencia de alteraciones del TAB, motiva, a su vez, anomalías que afectan a la función de tejidos distantes y en consecuencia a las manifestaciones clínicas y secuelas de la obesidad (36-38).

Teniendo en cuenta que un factor decisivo para el acumulo de grasa corporal es la pérdida del equilibrio entre la síntesis de lípidos (ácidos grasos y triglicéridos) y su degradación (lipólisis y oxidación de ácidos grasos) (39), así como la importancia clave de la regulación hormonal de estos procesos (40) y la función endocrina del TAB, se revisan, a continuación, los efectos de la señalización por insulina sobre la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos en los adipocitos, así como los diferentes mecanismos dependientes de la hormona que limitan la lipólisis en esas células, y finalmente la función de la leptina en relación con la obesidad.

7. FUNCIÓN DE LA INSULINA EN LA REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE LOS LÍPIDOS DE DEPÓSITO Y SU DEGRADACIÓN

7.1. Mecanismos de señalización por insulina que regulan positivamente la lipogénesis en los adipocitos

La insulina es una hormona con función primordial en la regulación de la biosíntesis de los lípidos de depósito y en la movilización los TAG almacenados en los adipocitos: activa la síntesis de TAG, en adipocitos, mediante una serie de efectos rápidos (regulación a corto plazo) y otros que necesitan períodos de tiempo más prolongados: (regulación a largo plazo) (40-43).

7.1.a. Efectos agudos de la insulina sobre la lipogénesis en adipocitos

La señalización por insulina activa la lipogénesis en

adipocitos a través de una serie de mecanismos entre los que figuran:

I. El incremento de la captación de glucosa por el tejido adiposo, mediante el reclutamiento de transportadores de la hexosa a la membrana plasmática. (Figura 4) Efecto que implica a la vía de señalización, por insulina, de la fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3K/Akt). Uno de los sustratos de Akt es la Proteína Activadora de la GTPasa de Rab (*Rab GTPase-Activating protein*), *AS160/TCB1D4*, proteína que regula la translocación de GLUT4 y promueve su translocación a la membrana plasmática del adipocito, incrementando varias veces la velocidad de entrada de glucosa al interior de estas células.

II. La activación de las dos vías que proporcionan ácidos grasos (AGS) para la formación de TAG en el adipocito: a) biosíntesis *de novo* y b) captación de AG a partir de los TAG incluidos en las lipoproteínas circulares denominadas *ricas en TAG*, como son los quilomicrones (Qm), y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta última vía es la más importante en adipocitos.

Estimulación de la biosíntesis *de novo* por la insulina. La insulina (Figura 4) activa a las enzimas que intervienen en la *lipogénesis* y con ello incrementa, el reservorio de AG en los adipocitos (44). La vía lipogénica es activa en los adipocitos aunque en menor proporción que en el hígado.

En adipocitos aislados se ha demostrado la inactivación, por fosforilación, de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) enzima limitante de velocidad en la síntesis de AG. En la reacción catalizada por ACC se consume acetil CoA y se produce malonil CoA, que es sustrato necesario para biosíntesis citosólica de ácidos grasos (palmitato). La fosforilación de ACC, se lleva cabo por la AMPK. Esta enzima (kinasa dependiente de AMP) se inactiva por fosforilación, modificación covalente, que puede ser llevada a cabo por la Akt. Así, la señalización por insulina a través de PI-3K/Akt (Figura 5) conduce a la activación de Akt y a la inhibición por fosforilación de AMPK. Esta kinasa, inactiva, está incapacitada para fosforilar e inactivar a la ACC que permaneciendo en su estado no fosforilado y activo, proporciona el sustrato lipogénico, Malonil CoA. En definitiva, la insulina favorece la biosíntesis citosólica de ácidos grasos (42,43). Por otro lado, la señalización por insulina bloquea la activación de AMPK por las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Figura 5) y mediante esa vía conduce, también, a la incapacitación de la kinasa para fosforilar e inactivar a la ácido graso sintetasa (FAS) que es un sustrato de la AMPK (44). En estas circunstancias FAS permanece catalíticamente activa, y por tanto la vía metabólica de síntesis de los ácidos grasos también está activa.

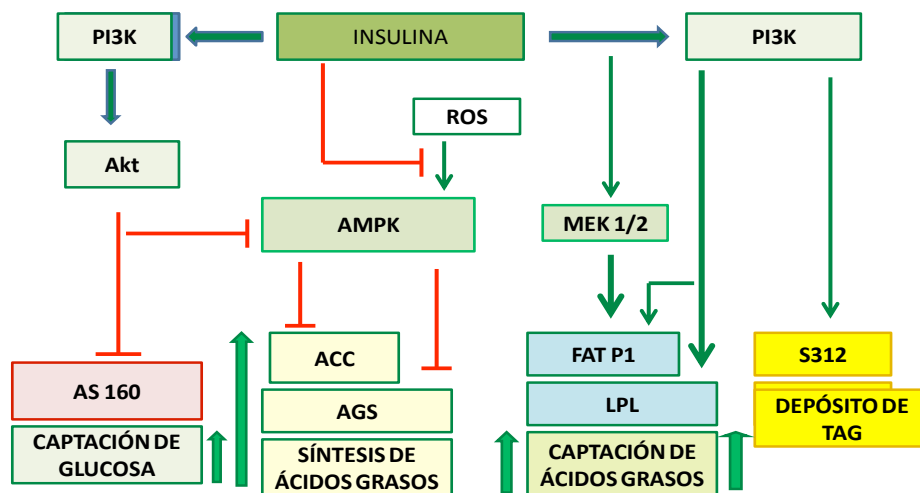


Figura 4. La señalización por insulina estimula la captación rápida de glucosa y su transporte, la biosíntesis “de novo” de los ácidos grasos así como la captación de mismos (con intervención de la LPL) y su esterificación para formar triglicéridos (TAG).

Activación por la insulina de la captación de ácidos grasos de las lipoproteínas. La segunda vía que proporciona AG para la síntesis de TAG en adipocitos es la principal e implica a la Lipoproteína Lipasa (LPL) cuyos sustratos son los Qm y las VLDL circulantes. La insulina estimula esta vía porque induce incremento de los niveles del ARNm de la lipoproteína lipasa (LPL) y de su actividad catalítica (Figura 4). La LPL hidroliza los TAG de las lipoproteínas séricas, Qm y VLDL, liberando los ácidos grasos que pone a disposición de las células de los diferentes tejidos para su utilización diferencial de acuerdo con sus necesidades. En adipocitos el principal destino de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) es su esterificación para formar triglicéridos (TAG). La LPL derivada de los adipocitos es necesaria para la eficiente captación de los AGNE y su almacenamiento.

La infusión de insulina, en humanos, motiva incremento de la actividad LPL en adipocitos en pocas horas. Esta enzima responde a regulación compleja en la que intervienen mecanismos post-transcripcionales y post-traduccionales. En adipocitos aislados de rata, la inhibición de la PI3K bloquea completamente la estimulación, por insulina, de la actividad LPL, mientras que la inhibición de mTOR, conduce a la inhibición parcial de la estimulación, de la LPL por la insulina. Los AGNE, liberados, de los TAG transportados en Qm y VLDL gracias a la LPL (en la superficie de las células del endotelio capilar), entran en los adipocitos por difusión pasiva, ó mediante la intervención del transportador de AG (FAT/CD36) y de la proteína-1 transportadora de AG (FATP1) que cataliza su conversión en derivados Acil-CoA (acil coenzima A). La insulina estimula la translocación de FATP1 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática

favoreciendo, así, la captación de los ácidos grasos por las células.

Activa, también, la insulina (Figura 4) a través de la vía PI3K y de la vía de las MAPK (quinasas activadas por mitógenos) MEK1/2, la translocación de FATP1 (proteína-1 transportadora de AG), desde las vesículas intracelulares a la superficie de la membrana plasmática y con ello la captación de los ácidos grasos por los adipocitos (43).

Finalmente, la insulina puede alterar la síntesis de TAG ó su retención en los adipocitos a través de la regulación de los niveles y redistribución de las proteínas de las gotas lipídicas S3-12 o FSP27 (Fat-specific protein of 27 kDa.) (44) (Figura 5).

7.1.b. Mecanismos de regulación (a largo plazo) de la insulina sobre la lipogénesis en adipocitos

Estos mecanismos son principalmente los que motivan aumento de la expresión de genes que codifican enzimas lipogénicas. Seguramente, muchos de ellos son los mismos que funcionan en los hepatocitos, aunque en tejido adiposo son menos conocidos. En cualquier caso estos efectos reguladores se llevan a cabo a través de proteínas que funcionan como factores de transcripción. La denominada Proteína de Unión al Elemento Regulador del Esterol, SREBP, se identificó, inicialmente, como un factor de transcripción que se une a los elementos reguladores del esterol en el promotor de los genes necesarios para la regulación del colesterol y para la diferenciación de adipocitos. Para su entrada en el núcleo, esta proteína ha de sufrir una proteólisis parcial, en cuyo proceso pierde su región citoplasmática N-terminal. La insulina activa el necesario proceso proteolítico.

Además de la familia de las SREBPs (Proteínas de Unión al Elemento Regulador del Esterol), que tienen

función clave en la expresión de enzimas lipogénicas hepáticas se han caracterizado otros factores de transcripción con importante participación en la regulación, a largo plazo, de la lipogénesis en los adipocitos como son: los denominados USFs (Upstream

stimulatory factors), la ChREBP, (proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos), y el PPAR γ (receptor activado por proliferadores de peroxisomas tipo γ) (44-48).

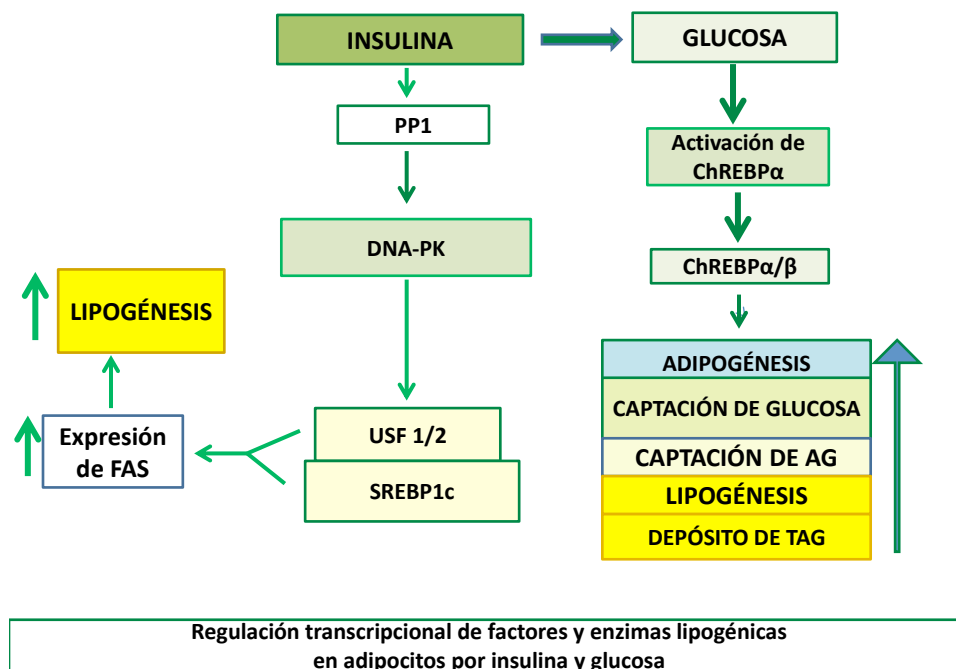


Figura 5. Mecanismos estudiados en adipocitos La proteína fosfatasa-1 (PP1), activada por la insulina, activa, por desfosforilación, a la proteína quinasa, dependiente de DNA (DNA-PK). A su vez, DNA-PK cataliza la fosforilación y con ello la activación de los factores estimuladores corriente arriba, USF 1/2. Estos factores de transcripción interaccionan con SREBP1c y motivan incremento de la expresión de FAS y aumento de la velocidad de la lipogénesis “de novo”. La glucosa, cuya captación, por los adipocitos, aumenta, tras señalización de insulina, activa el factor de transcripción ChREBP α (Proteína de Unión al elemento Regulador de Hidratos de Carbono α), el cual estimula la producción de su isoforma ChREBP β . Los genes diana de SREBP1c, ChREBP α y ChREBP β , están implicados en la adipogénesis, captación de glucosa por los adipocitos, glucólisis, lipogénesis y almacenamiento de TAG.

Las proteínas de unión a elementos reguladores de esterol (SREBPs) constituyen una familia de factores de transcripción que regulan la expresión de genes conectados con el metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos e incluye miembros de tres tipos: SREBP-2, SREBP-1a y SREBP-1c este último se considera el más relevante fisiológicamente. Es abundante en tejidos lipogénicos, su translocación al núcleo es inducida por insulina y a su vez, estimula la transcripción del transportador de glucosa *GLUT4* y varios genes lipogénicos entre ellos los que codifican para la Acil CoA Sintasa (*FAS*), Lipoproteína Lipasa, (*LPL*), y otras enzimas del metabolismo lipídico. SREBP-2 estimula, en hígado, la expresión de genes implicados en metabolismo del colesterol (*Receptor de LDL*, *HMGCoA reductasa*, etc.) mientras que SREBP-1c activa la expresión de genes implicados en la lipogénesis hepática. Aunque en el tejido adiposo, al parecer, puede tener un papel diferente (Figura 6) (45, 46).

En adipocitos se ha demostrado la regulación, por insulina, de varios factores de transcripción lipogénicos. (Figura 6) A este grupo de proteínas, pertenecen: a) los denominados USFs (Upstream

stimulatory factors), tanto: USF1 como USF2 desempeñan importante papel en la regulación del promotor de la ácido graso sintasa; b) la ChREBP que regula positivamente la lipogénesis y se activa con la entrada de glucosa, proceso que, en los adipocitos, estimula la insulina; c) el PPAR γ es un factor de transcripción importante en tejido adiposo, proteína que, a pesar de su nombre, no responde a la activación por proliferadores de peroxisomas, sino a la ejercida por AG y sus derivados eicosanoides. PPAR γ forma parte del programa de diferenciación de adipocitos que induce la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos maduros.

Entre los genes regulados por PPAR γ , en tejido adiposo, se incluyen los que codifican la proteína de unión a ácidos grasos, la lipoproteína lipasa, la proteína de transporte de ácidos grasos (FATP), y la acil CoA sintasa. Así, en relación con los mecanismos de regulación hormonal de la lipogénesis a largo plazo, los factores de transcripción, SREBP-1 y en menor grado USF1 y USF2, se muestran como mediadores importantes en la expresión de genes lipogénicos en hígado y tejido adiposo, mientras que, en el tejido adiposo es PPAR γ el factor que desempeña una función crítica en la regulación de la

adipogénesis y de la lipogénesis (45, 47, 48).

7.2. Mecanismos de señalización por insulina que regulan negativamente la lipólisis en los adipocitos

La insulina favorece el almacenamiento de lípidos en los adipocitos mediante la activación de la síntesis de TAG (como se ha indicado anteriormente) y a través de la inhibición de su degradación. En situaciones de ayuno, o

durante el ejercicio se hidrolizan los TAG, almacenados en el TAB, con la intervención de lipasas y sus reguladores localizados en las gotas lipídicas de los adipocitos. La regulación hormonal de estas enzimas, es esencial para adecuar la energía que se libera a las necesidades puntuales del organismo (47) (Figura 6).

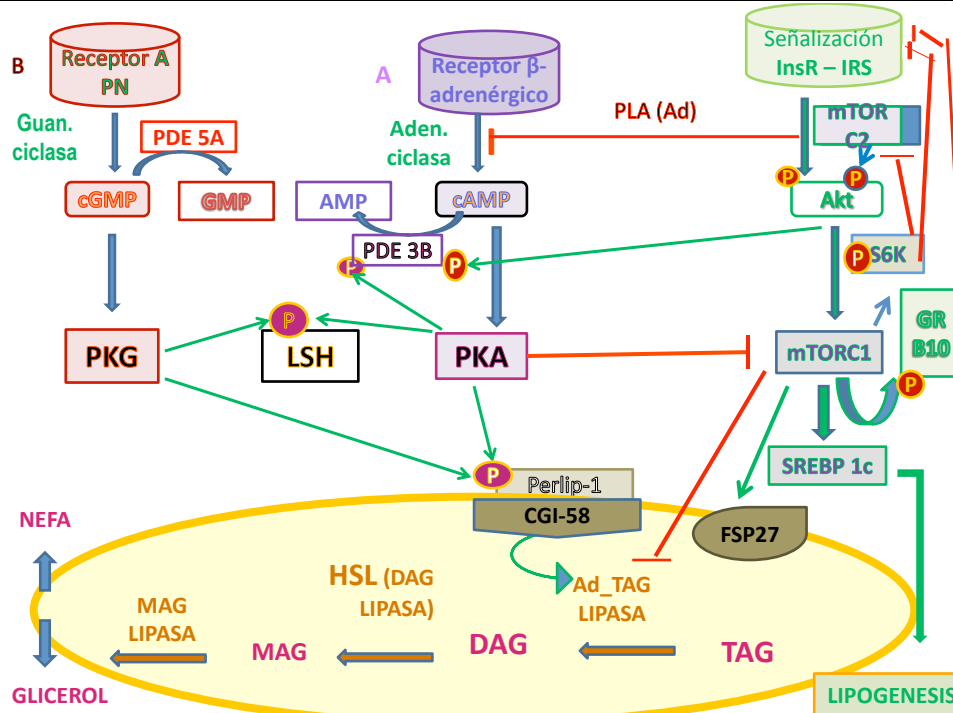


Figura 6. Regulación de la lipólisis. A y B vías de señalización que activan el proceso y regulan las enzimas lipolíticas. Regulación negativa de la vía lipolítica por la insulina mediante mecanismos que actúan en diferentes puntos de la vía del receptor adrenérgico.

Son tres las lipasas que controlan la lipólisis: 1) Triglicérido lipasa de tejido adiposo (ATGL), que interviene en primer lugar y cataliza la transformación de TAG en diacilglicerol (DAG) mediante la liberación del AG de la posición 1 o 3 del glicerol; 2) Lipasa sensible a hormona (HSL) que tiene mayor afinidad por DAG que por TAG, cataliza la hidrólisis del enlace éster en la posición 2 del glicerol liberando el correspondiente AGNE y monoacil glicerol (MAG); 3) MAG-lipasa que cataliza la última etapa del proceso con la liberación del último ácido graso y glicerol, a partir de su sustrato, MAG.

La lipólisis se inicia en respuesta a la activación de dos vías diferentes de señalización: la que se lleva a cabo a través de los receptores β adrenérgicos activados por catecolaminas y la que depende de la activación del receptor A, del péptido natriurético (PN) (Figura 6).

La vía de señalización A es la más estudiada y se activa cuando las catecolaminas se unen a su receptor, β adrenérgico, en la superficie celular. (Figura 6) Tras esta unión, incrementan los niveles del 2º mensajero, AMPc, que se une a su diana, en el interior celular, la Proteína quinasa A (PKA), enzima que, cataliza la fosforilación de la perilipina-1, proteína que se encuentra en las gotas lipídicas (de TAG) en el interior de los adipocitos y cuya

transformación perilipina-P, motiva la liberación del factor, CGI-58 (Gen Comparativo de Identificación-58), factor que se une y activa a la ATGL enzima que inicia la lipólisis en adipocitos. La PKA tiene también como sustrato a la HSL (lipasa sensible a hormona), a la que directamente fosforila a nivel de varios residuos de aminoácidos induciendo su translocación a la superficie de las gotas lipídicas a través de su interacción con el NH₂ terminal de la perilipina-P. La activación coordinada de ATGL y de HSL constituye un fuerte estímulo lipolítico (47, 49).

La vía de señalización a través del receptor A del PN (Figura 6 B) que también desencadena la lipólisis en adipocitos, se activa por exposición al frío, incrementa la actividad termogénica del tejido adiposo y está regulada negativamente en la obesidad. La unión del PN a su receptor A, motiva incremento del nivel de GMPC (guanosina monofosfato cíclico) y activación de la proteína quinasa G (PKG) que, al igual que PKA, fosforila a perilipina-1 y a la HSL, independientemente de la estimulación de los receptores β -adrenérgicos (44).

7.2.a. La señalización por insulina regula negativamente la vía lipolítica dependiente del receptor adrenérgico

La potente inhibición de la lipólisis por insulina no sólo favorece el almacenamiento de lípidos sino que disminuye sensiblemente los niveles de ácidos grasos no esterificados (AGNE) circulantes. La señalización por insulina (Figura 6) se inicia a través de su receptor de membrana, con actividad tirosina kinasa, que se activa cuando la hormona se une al mismo. El receptor activado, fosforila a las proteínas IRS (sustrato del receptor de insulina), conduciendo a la activación de PI3K (fosfatidil inositol 3 kinasa), generación de PI-3P (fosfatidil inositol 3,4,5-trifosfato) y activación de Akt. Esta señalización inhibe fuertemente la lipólisis en la que interviene la PKA pero no la que implica a la PKG.

La insulina regula negativamente la lipólisis dependiente del receptor β -adrenérgico mediante diferentes mecanismos:

a) Por inhibición de la adenilato ciclasa y con ello reducción de los niveles de AMPc, efecto que ejerce mediante la fosforilación de la fosfolipasa A2, específica de tejido adiposo, generación de ácido araquidónico e incremento de los niveles de prostaglandina E2, hormona, que por efecto autocrino/paracrino, inhibe la adenilato ciclasa y reduce el nivel de AMPc. El mecanismo exacto de estos efectos no está dilucidado.

b) Mediante la activación de Akt que conduce a la fosforilación y activación de la fosfodiesterasa, reduciendo los niveles de AMPc, el cual es necesario para la activación de la PKA.

c) A través de la reducción de los niveles de mRNA de la ATGL efecto que implica la inhibición por mTORC1 (complejo diana de la rapamicina en mamíferos), cuyo complejo es una de las dianas de Akt. (mTOR C1, a su vez, es inhibido por la PKA). d) Aumentando los niveles de la proteína FSP27, mediante la activación de su transcripción con lo que la velocidad de la lipólisis disminuye.

La inhibición, por la insulina, a varios niveles de la lipólisis proporciona una potente restricción de la liberación de AGNE, de los adipocitos.

La señalización a través del receptor A del PN genera GMPc, cuyo incremento de sus niveles motiva la activación de PKG. La señalización a través del receptor β -adrenérgico conduce a la elevación de los niveles de AMPc y a la activación de la PKA.

Los efectos lipolíticos dependientes de PKA y PKG convergen a través de la fosforilación de la perilipina 1 (PLIN 1), liberando el factor CGI-58 que se une y activa a la TG lipasa de adipocitos (ATGL) activando de esta forma la hidrólisis de TAG a DAG.

Ambas PKA y PKG fosforilan, también a la HSL, induciendo su translocación a las gotas lipídicas, donde interacciona con la perilipina fosforilada y cataliza la conversión de DAG en MAG.

La proteína FSP27 de las gotas lipídicas también es regulada positivamente por la señalización de insulina. El

mTORC1, actúa como un nódulo crítico, en el control del metabolismo de lipídico del adipocito, a través de la reducción de los niveles del ARNm de ATGL y activando la velocidad de la lipogénesis vía SREBP1-c. Alternativamente, mTORC1, estimula una retroregulación (feedback loop) a través de la activación de S6K y de la proteína 10 de unión al receptor del factor de crecimiento (GRB10) PKA puede, también, regular los lípidos del adipocito modulando su propia actividad mediante fosforilación y activación de PDE-3B, mientras que PKA se ha demostrado, también, que inhibe a mTORC1(44, 47-49).

8. FUNCIÓN DE LA LEPTINA EN LA REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ENERGÉTICO Y EN LA OBESIDAD

Como órgano endocrino, el TAB, sintetiza y secreta de una serie de proteínas metabólicamente activas: adipoquinas, que desempeñan muy importante función en la regulación de procesos metabólicos, tanto locales como sistémicos, cumpliendo una auténtica función endocrina (autocrina y paracrina). Entre las numerosas tiene especial importancia la leptina por las importantes funciones de esta hormona en regulación de la homeostasis energética y del metabolismo (50). Aunque algunas células inmunocompetentes y endoteliales secretan pequeñas proporciones de la hormona, su síntesis y secreción corresponde principalmente al TAB. Es un péptido que circula en la sangre e informa al hipotálamo de las reservas lipídicas del organismo. (5, 7, 8).

El gen de la leptina, ob, que en su día se denominó "gen de la obesidad", se descubrió en 1994 en ratones obesos (ob/ob) (28). Poco tiempo después se identificó el gen en humanos donde se localiza en el cromosoma 7, región 31.3 del brazo q. Consta de 650 kb con tres exones separados por dos intrones. Codifica una proteína, pro-leptina, integrada por 167 residuos de aminoácidos, que incluye una secuencia señal de 21 aminoácidos, que se pierden en la proteólisis parcial, que da origen a la proteína madura, circulante, con 146 residuos de aminoácidos. En la estructura nativa y activa, propia de la leptina circulante la cadena polipeptídica define 5 segmentos principales con disposición α - helicoidal. La expresión del gen *ob* está básicamente restringida al tejido adiposo y la producción de leptina está íntimamente relacionada con la adiposidad: aumenta a medida que incrementa el almacenamiento de TG y crece la masa del TAB (8, 50). Entre los moduladores de la expresión del gen de la leptina en tejido adiposo, figuran los factores de transcripción PPAR γ que regula negativamente su expresión y C/EBP α que, por el contrario, estimula la expresión del mismo y la síntesis de leptina. Tanto la síntesis de la proteína como su secreción aumentan en respuesta a la ingesta de alimentos, y disminuyen durante el ayuno y en la diabetes (51). En cuanto a la modulación hormonal, la insulina, los glucocorticoides y los estrógenos regulan positivamente la síntesis de leptina; mientras que las catecolaminas (a través de sus receptores β adrenérgicos), los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga, inhiben la síntesis de la

proteína.

La administración de dietas de alto contenido lipídico a modelos animales provoca hiperleptinemia y obstrucción funcional de la hormona (condición conocida como “bloqueo leptinérgico”) que desemboca en un estado de resistencia a la leptina, con mayor consumo de alimento y obesidad. En humanos, la obesidad presenta un cuadro similar: se produce el estado patológico conocido como resistencia a la leptina, en el que se pierde la sensibilidad a la misma, no hay respuesta a determinadas funciones de la hormona, se agrava el proceso de la obesidad y aumenta el riesgo de otras enfermedades metabólicas (52, 53).

8.1. Receptor de leptina

El aislamiento inicial de la proteína receptora se realizó a partir del plexo coroideo de ratón. Actualmente hay descritas, al menos, seis isoformas del receptor de leptina, Ob-R: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re y Ob-Rf. El número de aminoácidos que integran estas proteínas oscila entre 805 (Ob-Re) y 1162 (Ob-Rb). Todas tienen una secuencia en su región amino terminal que define un dominio extracelular idéntico en el que se alberga el sitio de unión a la leptina. El receptor Ob-Re es el único que carece del segmento transmembrana y de una región carboxilo-terminal, con secuencia característica, (Box 1), que se proyecta al interior celular y que son características estructurales comunes de las restantes isoformas de receptor Ob. Por otra parte, el receptor Ob-Rb, es el único que en la región C-terminal contiene, además, del dominio Box, 1 una secuencia aminoacídica, adicional, Box 2, que es esencial para la interacción del receptor con las cinasas. y hace posible la activación de Janus cinasa (JAK).

Receptores Ob-Rb, se han encontrado, además de en el plexo coroideo, en regiones hipotalámicas implicadas en la regulación del balance energético: núcleos ARC, NPV y ventromedial (54). La leptina se transporta a través del líquido cefalorraquídeo, atraviesa la barrera hematoencefálica y se dirige a las diferentes regiones del sistema nervioso central, donde existen receptores específicos. Tras la unión a su receptor, leptina inhibe al NPY y a la proteína liberadora Agouti (AGRP), con lo cual se activan la POMC y el CART; estos cuatro factores tienen efecto sobre hormona concentradora de melanina (MCH) y las orexinas, a nivel del hipotálamo lateral y sobre las hormonas liberadoras de corticotropina (CRH) y de tirotropina (TRH), a nivel de NPV. Esta regulación iniciada por la leptina causa disminución de los niveles de insulina, glucosa y lípidos, así como incremento de las hormonas tiroideas y reproductivas, estimulando la termogénesis y la saciedad (6, 52).

8.1.a Mecanismo de señalización de la leptina.

La señalización intracelular se inicia con la unión de leptina al receptor Ob-Rb que se asocia con el sistema JAK-STAT (Janus Kinasa–Transductor de la Señal y Activador de la Transcripción) (Figura 8) (8, 51, 58). Las JAK son una familia de tirosina cinasas intracelulares que se activan, principalmente, por receptores de tipo citocina. Ob-Rb activa preferencialmente a JAK2 e induce la

autofosforilación del complejo Leptina-ObRb-JAK2. Se inicia, así, una cascada de fosforilaciones en la que intervienen diversos sistemas enzimáticos; entre ellos, JAK2, que como todas las tirosina cinasas, fosforila a las proteínas con dominios SH2. Estas proteínas pertenecen a tres familias diferentes: a) cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK), b) proteínas STAT3, que una vez fosforiladas se translocan al núcleo, donde funcionan como reguladoras transcripcionales y c) grupo de proteínas asociado al sistema Lep-Rb-JAK2 que incluye las IRS (sustrato receptor de insulina) pertenecientes, a su vez, al grupo de proteínas acoplantes. Una vez que la leptina se une a su receptor se produce un cambio conformacional debido a la activación de las JAKs; activación se induce por transfosforilación y subsecuente fosforilación del receptor de leptina, tras la cual se asocia con las proteínas STAT. La fosforilación de STAT motiva su disociación del receptor y translocación al núcleo para regular la expresión de genes diana.

8.2. Funciones de la leptina

El amplio espectro de tejidos que expresan el gen receptor de leptina sugiere la amplitud de funciones fisiológicas que puede desempeñar la hormona en mamíferos (51, 55). El ARNm del receptor Ob-Rb se ha detectado en el hipotálamo, corteza cerebral y cerebelar, glándula pineal así como en los depósitos adiposos, subcutáneo, pericárdico, peri-renal y mesentérico, intestino, hígado, riñón, pulmón bazo, corteza adrenal y otros.

Una de las funciones más estudiadas de la leptina es la regulación, actuando en el hipotálamo, del peso corporal. La leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito y de la estimulación de la actividad metabólica (28, 55). Ratones carentes la hormona (ratón ob/ob) ó sin su receptor (ratón db/db) desarrollan hiperfagia y obesidad extrema que revierte con la administración de la hormona. Sin embargo el entusiasmo inicial en relación con su potencial terapéutico declinó rápidamente, al observarse que la mayoría de los pacientes obesos presentan niveles muy elevados de leptina. El estudio de los niveles séricos de la hormona, en relación con la adiposidad, demuestra que la obesidad no es causada por la deficiencia de leptina, sino, por la hiperleptinemia y ausencia de sensibilidad a la acción de la hormona. Es frecuente encontrar elevadas concentraciones de leptina en individuos obesos, que no experimentan los efectos anoréxicos de la hormona debido al desarrollo de la resistencia a la leptina. Este mecanismo no está dilucidado, pero entre las posibles causas se citan: las alteraciones en el transporte de la hormona al cerebro, la presencia de anticuerpos anti-leptina o de antagonistas de la hormona. Hay algunos datos experimentales implican al SOCS3 (supresor de la señalización de citoquinas) ya que la hormona induce la expresión de este factor, el cual regula negativamente la actividad de varios receptores de citoquinas e impide que las células respondan posteriormente a la leptina, anulando su cascada de señalización (31, 52, 53).

Las hormonas, leptina e insulina, regulan la

homeostasis energética a largo plazo. La insulina estimula la producción de leptina mediante su influencia en el metabolismo de la glucosa. La leptina, vía regulación negativa, por retroalimentación motiva disminución de la secreción de insulina e inhibe la expresión de su gen codificante. La hiperleptinemia asociada con la obesidad se considera, actualmente, un factor de riesgo importante para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. También

se ha comprobado resistencia a la leptina en las células β pancreáticas, donde conduce a la pérdida de la regulación del eje adipocito-insulina. La hiperinsulinemia resultante estimula la adipogénesis que, a su vez, conduce al posterior incremento en la secreción de insulina. La consecuencia es una disfunción de las células β -pancreáticas y el desarrollo de la diabetes clínica (29, 30, 55).

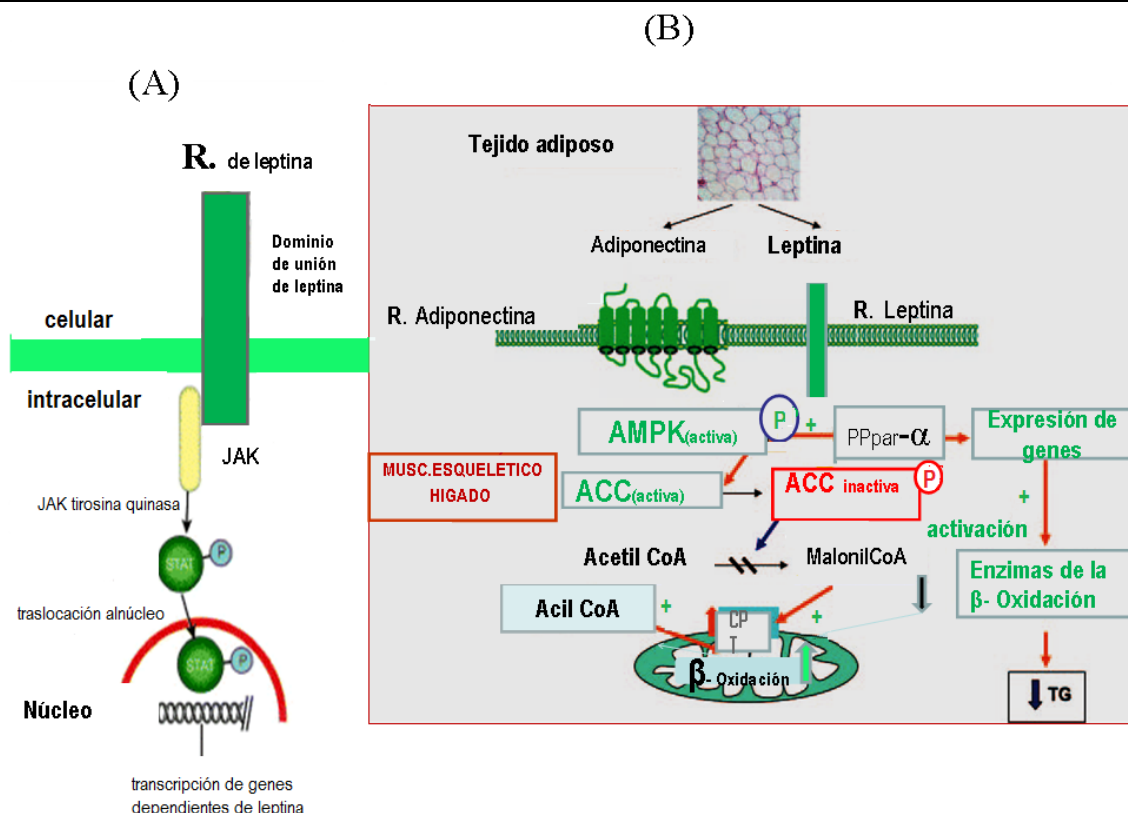


Figura 7. (A) Señalización por leptina. (B) Efecto de la leptina y de la adiponectina en la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Leptina y adiponectina (B) inducen la fosforilación y activación de AMPK, enzima que a su vez, inactiva, mediante la fosforilación a la ACC, bloqueando la producción del sustrato lipogénico, malonil-CoA y por tanto la biosíntesis de ácidos grasos. La inhibición de la formación de malonil-CoA favorece la actividad de CPT-1 y la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.

Aunque la leptina motiva pérdida de peso a través de la supresión del apetito (actuando sobre el hipotálamo), y mediante la estimulación de la actividad metabólica, su función primaria parece ser la de impedir el daño metabólico en los tejidos no adiposos, favoreciendo que la grasa corporal se acumule en los adipocitos (únicas células adaptadas a este propósito), a través de un efecto directo sobre los receptores de leptina, a cuya distribución se ha hecho referencia anteriormente. Esto puntualiza la función crítica de la leptina como hormona antiesteatósica. En ausencia de esta actividad normal y fisiológica de la hormona, el exceso de ácidos grasos a consecuencia de la ingesta excesiva de calorías, incrementaría el flujo de los mismos a los tejidos no adiposos, principalmente a las células β de los islotes del páncreas y a las células del tejido cardíaco y muscular esquelético y su depósito en las mismas causando, lipotoxicidad, lipoapoptosis y disfunción del órgano.

La leptina se considera actualmente como la principal hormona lipo-reguladora que mantiene la homeostasis lipídica intracelular de la misma forma que la insulina es necesaria para la homeostasis de la glucosa. A semejanza de la insulina que regula la tolerancia a las dietas ricas en glúcidos dirigiendo la glucosa a sus células diana, la leptina incrementa la tolerancia a las dietas ricas en lípidos, protegiendo los tejidos no adiposos de la posible lipotoxicidad mediante el aumento de la velocidad de oxidación de los AGNE.

Cuando la leptina, se une a sus receptores en la membrana plasmática (R-Ob) (Figura 7), la proteína JAK, se acopla a la región intracelular del receptor y cataliza la fosforilación y activación de *STAT-3* que se transloca al núcleo y regula la actividad transcripcional de genes dependientes de leptina (Figura 7 A) (56, 57).

La leptina regula negativamente la actividad de los factores de transcripción lipogénicos e induce disminución

de la expresión de las enzimas ACC y ácido graso sintasa (AG sintasa). Por otra parte, activa la transcripción de genes como *PPAR-γ* y aumento de la expresión de las enzimas que llevan a cabo la oxidación de los ácidos grasos en la matriz de la mitocondria (Figura 7B)

Al mismo tiempo la leptina, mediante la unión a su receptor de membrana, induce la fosforilación y activación de AMPK. Esta enzima que unida al adenosil monofosfato y fosforilada es activa, tiene como sustrato a la acetil CoA carboxilasa (ACC), a la que inactiva por fosforilación (Figura 7 B). ACC cataliza la transformación de acetil CoA en malonilCoA, sustrato indispensable para la lipogénesis, lo que convierte a esta reacción en la etapa limitante de velocidad en la biosíntesis de los ácidos grasos. La inhibición de ACC al restringir la formación de malonil CoA, limita la biosíntesis de AG y la formación de triacil glicerol. Estos mecanismos constituyen la clave de la acción anti-esteatósica de la leptina. Por otra parte, malonil CoA, es un potente inhibidor de la CPT-1 (carnitina palmitoil transferasa I), enzima necesaria para la translocación de los AG a la matriz de la mitocondria donde tiene lugar la β -oxidación de los mismos (55, 56, 58). Mediante esta serie de reacciones, la leptina incrementa la velocidad de oxidación de los AG en la mitocondria. En casos de resistencia a la leptina, como ocurre en la obesidad y en el SM, se inhibe su cascada de señalización y su función antiesteatósica.

9. BIBLIOGRAFÍA

- Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Hill PJ. Obesity and the Environment: Where Do We Go from Here? *Science* 2003; 299: 853-9.
- Clément K, Basdevant A. Pathophysiological aspects of human obesity – What we know in 2010. *Eur Endocrinol* 2010; 6: 10-6.
- Pedram P, Sun G. Hormonal and dietary characteristics in obese human subjects with and without food addiction. *Nutrients* 2015; 7: 223-38.
- Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008; 54(6): 945-55.
- Palacios Alaiz E, Cascales Angosto M. Obesidad. *An. R. Acad. Doctores*. 2013; 17: 103-21.
- Palacios Alaiz E. 2015. Regulación Endocrina de la Obesidad. En: Doadrio Villarejo AL, Ed. Segundo Curso Avanzado sobre Obesidad. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto España 2015. Disponible en la web de la RANF.
- Baudrand R, Arteaga E, Moreno M. Adipose tissue as endocrine modulator: Hormonal changes associated with obesity. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1294-301.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG *et al*. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289-95.
- Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140: 578-96.
- Vásquez-Machado M, Ullate-Montero G. Body weight and appetite regulation. *Acta Médica Costarricense* 2010; 52: 79-88.
- Jordan SD, Konner AC, Bruning JC. Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 3255-73.
- Dietrich MO, Horvath TL. Hypothalamic control of energy balance: insights into the role of synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2013; 36: 65-73.
- Bolborea M, Dale N. Hypothalamic tanycytes: potential roles in the control of feeding and energy balance. *Trends Neurosci* 2013; 36: 91-100.
- Guzmán PC. Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2015; 8: 19-24.
- Clemence Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 482-94.
- Wu .Q, Palmiter RD. GABAergic signaling by AgRP neurons prevents anorexia via a melanocortin-independent mechanism. *Eur J Pharmacol* 2011; 660: 21-7.
- Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 482-94.
- Farzi A, Reichmann F, Holzer P. The homeostatic role of neuropeptide Y in immune function and its impact on mood and behaviour. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015; 213: 603-27.
- Padilla SL, Qiu J, Soden ME *et al*. Agouti-related peptide neural circuits mediate adaptive behaviors in the starved state. *Nature Neurosci* 2016; 19: 734-41.
- Murray S, Tulloch A, Gold MS, Avena NM. Hormonal and neural mechanisms of food reward, eating behaviour and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 540-52.
- Larrad Jiménez A, Equifino Parras AN, Cano Bonilla P, *et al*. Bases fisiopatológicas de la regulación del peso y control del apetito (II). Regulación de la ingesta de alimentos y gasto energético. *Kirugia* 2005; 1: 1-18.
- Adamska E, Ostrowska L, Maria Górska M *et al*. The role of gastrointestinal hormones in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Prz Gastroenterol* 2014; 9: 69-76.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, *et al*. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J* 2003; 349: 941-8.
- Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. *Nutr Diabetes* 2012; 2: e26.
- Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, Williams SC. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behavior in humans. *Nature* 2007;

- 450 (7166): 6-9.
26. André J, Scheen AJ, Paquot N. Obesity: A new paradigm for treating obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 196-8.
27. Hill JW, Elias CF, Fukuda M *et al.* Direct insulin and leptin action in pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. *Cell Metab* 2010; 4: 286-97.
28. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
29. Perianes-Cachero A, Burgos-Ramos E, Puebla-Jiménez L *et al.* Acute up-regulation of the rat brain somatostatin receptor-effector system by leptin is related to activation of insulin signaling and may counteract central leptin actions. *Neuroscience* 2013; 252: 289-301.
30. Soedling H, Hodson DJ, Adrianssens AE *et al.* Limited impact on glucose homeostasis of leptin receptor deletion from insulin- or proglucagon-expressing cells. *Mol Metab* 2015; 4: 619-30.
31. Burgos-Ramos E, Chowen JA, Arilla-Ferreiro E, *et al.* Chronic central leptin infusion modifies the response to acute central insulin injection by reducing the interaction of the insulin receptor with IRS2 and increasing its association with SOCS3. *J Neurochem* 2011; 117: 175-85.
32. Hillman JB. Ghrelin biology and its role in weight-related disorders. *Discov Med* 2011; 11:521-8.
33. Docanto MM, Yang F, Callaghan B, *et al.* Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit aromatase expression and activity in human adipose stromal cells: suppression of cAMP as a possible mechanism. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 193-201.
34. Callaghan B, Furness, JB. Novel and conventional receptors for ghrelin, desacyl-ghrelin, and pharmacologically related compounds. *Pharmacological Rev* 2014; 66: 984-1001.
35. Broad J, Callaghan B, Sanger GJ, *et al.* Analysis of the ghrelin receptor-independent vascular actions of ulimorelin. *Eur J Pharmacol* 2015; 14752C: 34-9.
36. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res* 2009; 50: S395-9.
37. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab* 2014; 40: 16-28.
38. Pedersen DJ, Guilherme A, Danai LV *et al.* A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation. *Mol Metab* 2015; 4: 507-18.
39. Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: A critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients* 2015; 7: 9453-74.
40. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep* 2001; 2: 282-6.
41. Scherer T, O'Hare J, Diggs-Andrews K, *et al.* Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. *Cell Metabol* 2011; 13: 183-94.
42. McTernan PG, Harte AL, Anderson LA, *et al.* Insulin and rosiglitazone regulation of lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue in vitro. *Diabetes* 2002; 51: 1493-8.
43. Gathercole LL, Morgan SA, Bujalska IJ, *et al.* Regulation of lipogenesis by glucocorticoids and insulin in human adipose tissue. *PLoS One* 2011; 6(10): e26223.
44. Czech MP, Tencerova M, Pedersen DJ, Aouadi M. Insulin signaling mechanisms for triacylglycerol storage. *Diabetologia* 2013; 56: 949-64.
45. Boden, G; Salehi, S.; Cheung, P, *et al.* Comparison of in vivo effects of insulin on SREBP-1c activation and INSIG-1/2 in rat liver and human and rat adipose tissue. *Obesity* 2013; 21: 1208-14.
46. Herman MA; Peroni OD; Villoria J, *et al.* A novel chREBP isoform in adipose tissue regulates systemic glucose metabolism. *Nature* 2012; 484: 333-8.
47. Nielsen TS, Jessen N, Jørgensen JO, Møller N, Lund S. Dissecting adipose tissue lipolysis: molecular regulation and implications for metabolic disease. *J Mol Endocrinol* 2014; 52: R199-222.
48. Tang Y, Wallace M, Sanchez-Gurmaches J, Hsiao WY, Li H, Lee PL, Vernia S, Metallo CM, Guertin DA. Adipose tissue mTORC2 regulates ChREBP-driven *de novo* lipogenesis and hepatic glucose metabolism. *Nat Commun* 2016; 7: 11365.
49. Grousse A, Tavernier G, Valle C, *et al.* Partial inhibition of adipose tissue lipolysis improves glucose metabolism and insulin sensitivity without alteration of fat mass. *PLoS Biol* 2013; 11(2): e1001485.
50. Morton GJ. Hypothalamic leptin regulation of energy homeostasis and glucose metabolism. *J Physiol* 2007; 583: 437-43.
51. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism* 2015; 64(1): 13-23.
52. Sainz N; Barrenetxe J; Moreno-Aliaga MJ, *et al.* Leptin resistance and diet-induced obesity: Central and peripheral actions of leptin. *Metabolism* 2015; 64: 35-46.
53. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E1247-59.
54. Domingos PLB, Farias LC, Pereira CS, *et al.* Leptin receptor polymorphism Gln223Arg (rs1137101) in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant oral lesions. *SpringerPlus* 2014; 3: 683.
55. Wolsk E, Mygind H, Grøndahl TS, Pedersen BK, van Hall G. The role of leptin in human lipid and glucose metabolism: the effects of acute recombinant human leptin infusion in young healthy males. *Am J Clin Nutr* 2011; 94:1533-44.
56. Aguilera CM, Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Alterations in plasma and tissue lipids associated with obesity and metabolic syndrome. *Clin Sci* 2008; 114:

183-93.

57. Schwartz M.V, Woods SC. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: (6788): 661-71.
58. Minokoshi Y, Kahn BB. Role of AMP-activated protein kinase in leptin-induced fatty acid oxidation in muscle *Biochem Soc Trans* 2003; 31(Pt 1):1 96-201.