

Aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad

Milton Enrique Londoño-Lemos^{1*}

Universidad Manuela Beltrán, Vicerrectoría de Investigaciones, Programa de Fisioterapia, Bogotá D.C., Colombia.

Correo electrónico: milton.londono@docentes.umb.edu.co

Recibido para evaluación: 13 de octubre del 2016

Aceptado para publicación: 25 de abril del 2017

RESUMEN

La obesidad es uno de los más serios problemas del siglo XXI y se piensa que afecta a cerca de 300 millones de personas en todo el mundo. Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), el 18% de la población adulta es obesa. Más alarmante resulta el hecho de que exista una fuerte correlación entre el desarrollo de obesidad infantil y su prevalencia en la edad adulta. Asimismo, los niños que no presentan esta enfermedad tienen altas probabilidades de mantenerse dentro del peso normal en la edad adulta. Por lo cual, presentar una obesidad temprana predispone a una prevalencia de esta condición en edades adultas. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado, hasta ahora, cinco medicamentos contra la obesidad a largo plazo en adultos que presentan obesidad: lorcaserina, fentermina/ topiramato, naltrexona/bupropión, y liraglutida, en los últimos dos años. Una quinta alternativa es el orlistat, un medicamento usado a corto plazo con una eficacia en su uso de hasta seis meses, y es el único utilizado para tratar la obesidad infantil. Por ello, se investigan nuevas alternativas farmacológicas. Resulta muy importante el conocimiento del eje intestino-cerebro, y de allí la importancia de la leptina, hormona que regula la ingesta de alimentos y el balance de energía en sujetos de peso normal, clave en la regulación alimentaria y corporal, tanto en niños, como en adultos.

Palabras clave: Obesidad, sistema gastrointestinal, obesidad infantil, leptina, dieta.

SUMMARY

Pharmacological approaches to the treatment of obesity

Obesity is one of the most serious problems of the 21st century and is thought to affect about 300 million people worldwide. According to the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD), 18% of the adult population is obese. More alarming is that there is a strong correlation between the development of childhood obesity and its prevalence in adulthood done. Likewise, children who do not have this disease have high chances of staying within normal weight into adulthood. Therefore the present obesity predisposes an early prevalence of this condition in adulthood. The Food and Drug Administration (FDA) has approved so far five drugs against long-term obesity in adults with obesity: lorcaserin, phentermine/topiramate, naltrexone/bupropion and liraglutide in the last two years. A fifth alternative is orlistat, is a drug used short-term efficacy in use up to six months and is solely used to treat childhood obesity. Therefore, new pharmacological alternatives are investigated. It is very important is knowledge of the gut-brain axis and there leptin, which regulates food intake and energy balance in normal weight subjects and is a key hormone in food and body control in both children and adults.

Keywords: Obesity, gastrointestinal system, child obesity, leptin, diet.

GENERALIDADES

Contextualización de la obesidad

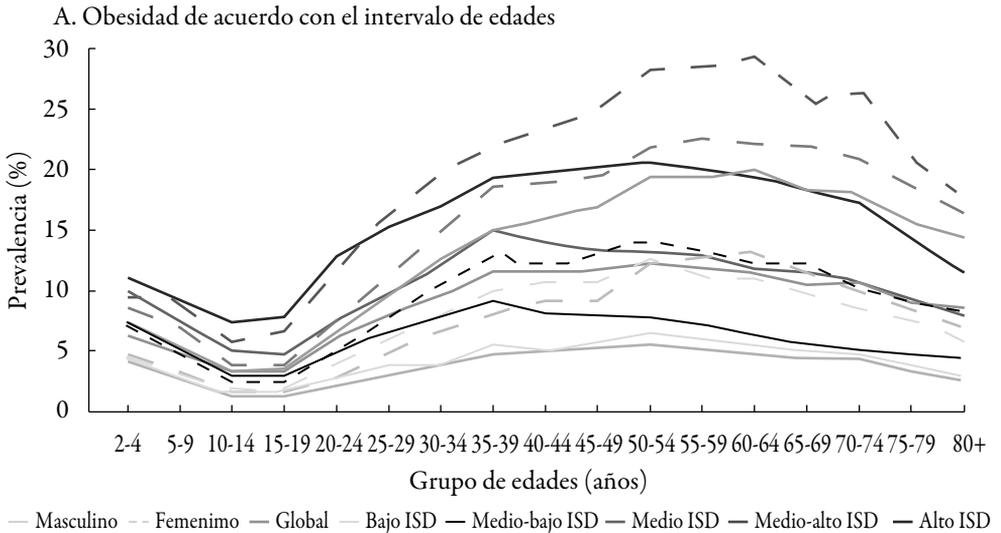
La obesidad es uno de los más serios problemas del siglo XXI. Hoy en día, se tiene el registro de cerca de 2,1 mil millones de personas (casi el 30% de la población del mundo) obesas o con sobrepeso. El aumento de las tasas de obesidad a nivel mundial durante las últimas tres décadas ha sido substancial y generalizado, lo cual representa una epidemia de salud pública en los países desarrollados y en los países en desarrollo [1].

En un reporte nuevo (junio 12 del 2017), se menciona que el exceso de peso corporal representa alrededor de cuatro millones de muertes, y 120 millones de años de vida ajustados por discapacidad (indica los años de vida perdidos más los años vividos con una discapacidad) en todo el mundo en el 2015. Casi el 70% de las muertes relacionadas con el alto IMC se debieron a enfermedades cardiovasculares, y más del 60% de las muertes ocurrieron entre personas obesas. En el 2015, se estimó que 107,7 millones de niños, y 603,7 millones de adultos eran obesos en el mundo. La prevalencia global de la

obesidad fue de 5,0% entre los niños, y de 12,0% entre los adultos. Entre los adultos, la prevalencia de la obesidad fue, generalmente, mayor entre las mujeres que entre los hombres en todas las edades (véanse las figuras 1y 2).

En este trabajo se contó con la participación de más de 2300 investigadores de 133 países: se registró que de la cifra global de obesidad mórbida (índice de masa corporal superior a 30) que equivale a 708 millones de personas, 108 millones son niños, y 600 millones adultos. Entre los 20 países más poblados detallados en el estudio, Estados Unidos presenta el mayor índice de obesidad general (niños y adultos jóvenes), con un 13% de toda la población afectada. Egipto, por su parte, encabeza la lista de naciones con el mayor número de adultos obesos, con el 35%. Por su parte, China e India tienen el mayor porcentaje de niños obesos en el planeta, con 15,3 millones y 14,4 millones, respectivamente.

Las cifras son alarmantes porque demuestran que el 30% de la población en el planeta tiene problemas de sobrepeso. Esto convierte esta situación en uno de los problemas de salud pública más difíciles de nuestro tiempo, según explicó el doctor Ashkan Afshin, autor principal del estudio y profesor asistente de salud global en IHME.



En América Latina, México ocupa el primer lugar en obesidad y sobrepeso, en cuanto a su población adulta, el 28% resulta afectada, lo que corresponde a 22,4 millones de personas. De cerca le sigue Venezuela, con el 24,9% de la población mayor de 18 años comprometida (4,9 millones de personas). Ecuador, por su parte, sigue en tercer lugar con el 23,7%, y Argentina con el 23,1%.

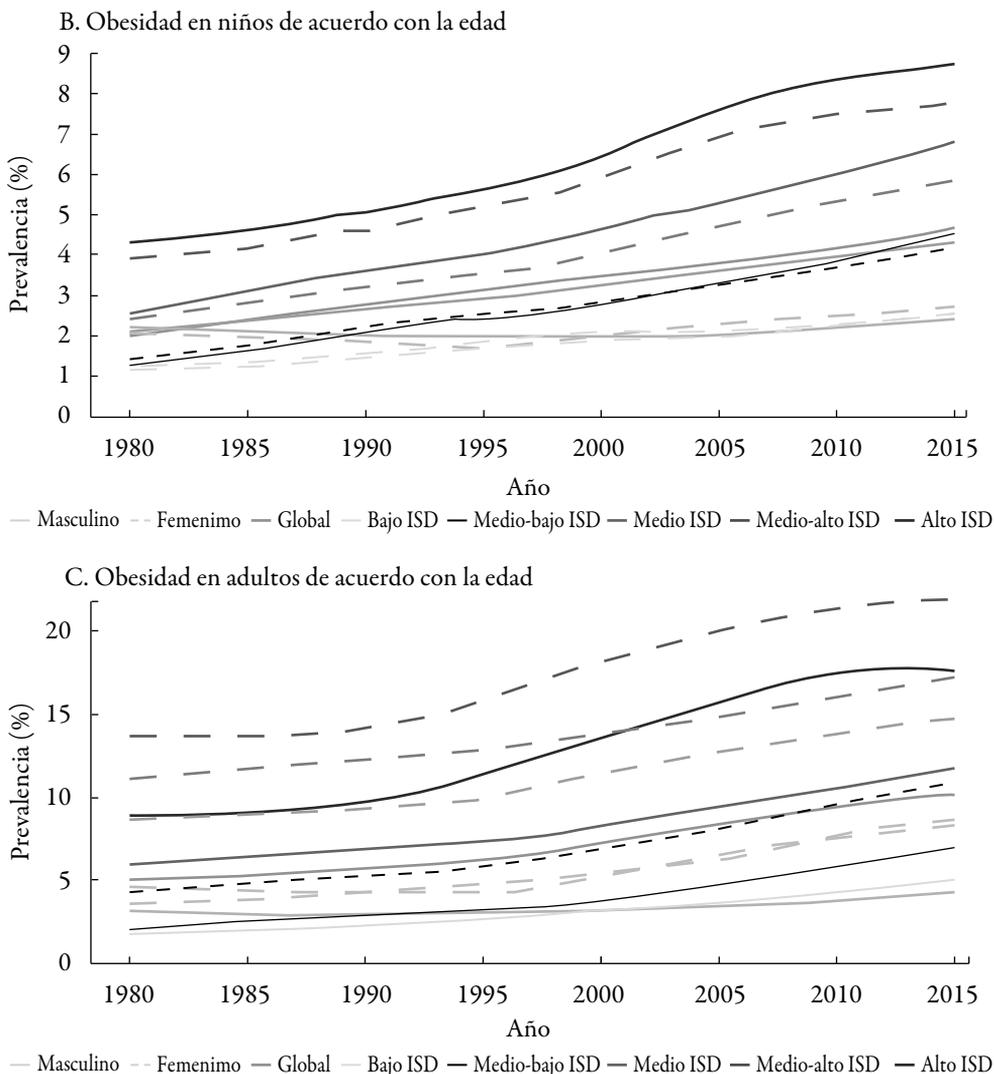


Figura 1. Prevalencia de la obesidad a nivel global, según el índice sociodemográfico (IDS). Modificado de [2].

Entre los infantes, México presenta un 9,4% de los menores afectados, es decir, cerca de 4,2 millones. Le sigue Brasil con el 8,6%, y Venezuela con el 8,2%. Con respecto a Colombia, el estudio revela que 5,7 millones de personas adultas (17,6% de la población) están afectadas por sobrepeso y obesidad, flagelo que compromete a tres de cada 10 niños, con cerca de 500 mil menores afectados.

Un conjunto completo de datos de todos los resultados de cada país según la edad, el sexo y el año está disponible en el sitio web del Global Health Data Exchange,¹ y una visualización interactiva de datos de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad se encuentra también en línea.² Los hallazgos relacionados con la obesidad en los países más poblados se presentan en la figura 2.

Gabriel Robledo Káiser, vicepresidente de la Fundación Colombiana de Obesidad y director del Centro Cardiológico de Bogotá, dio cuenta de la gravedad de la situación: “La obesidad en Colombia se ha vuelto un problema de salud pública muy difícil de controlar; hacen falta acciones gubernamentales y políticas de salud para resolverlo” [3].

Una causa importante en el desarrollo de esta enfermedad es la creciente disponibilidad de alimentos ricos en calorías y el consumo de flagrantés, apoyados por la falta de una actividad física que permita aumentar el gasto energético, así como la inactividad física. El sobrepeso y la obesidad incrementan de manera significativa el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles, la mortalidad prematura y el costo social de la salud. Se estima que el 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 se atribuyen al sobrepeso y la obesidad. Se considera que un niño es obeso cuando supera el 20% de su peso ideal, y presenta un problema que no solo desencadena complicaciones físicas, sino también psicológicas.

Se debe recordar que la manera más comúnmente utilizada para estimar el nivel de obesidad que tiene una persona, es por medio del índice de masa corporal (IMC), o por sus siglas en inglés (BMI), que se define como la razón del peso corporal en Kg y su altura en metros cuadrados (Kg/m²). Teniendo en cuenta este criterio, la Organización Mundial de la Salud ha clasificado los diversos estados en los cuales se encuentra una persona, lo cual se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Valores del índice de masa corporal de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud.

Estado	Valores de IMC
Insuficiencia ponderal	< 18,5
Normal	18,5-24,9
Sobrepeso	≥ 25,0
Preobesidad	25,0-29,9
Obesidad de clase I	30,0-34,9
Obesidad de clase II (severa)	35,0-39,9
Obesidad de clase II (mórbida)	≤ 40,0

Tomada de [4].

¹ Véase <http://ghdx.healthdata.org/>

² Véase <https://vizhub.healthdata.org/obesity/>

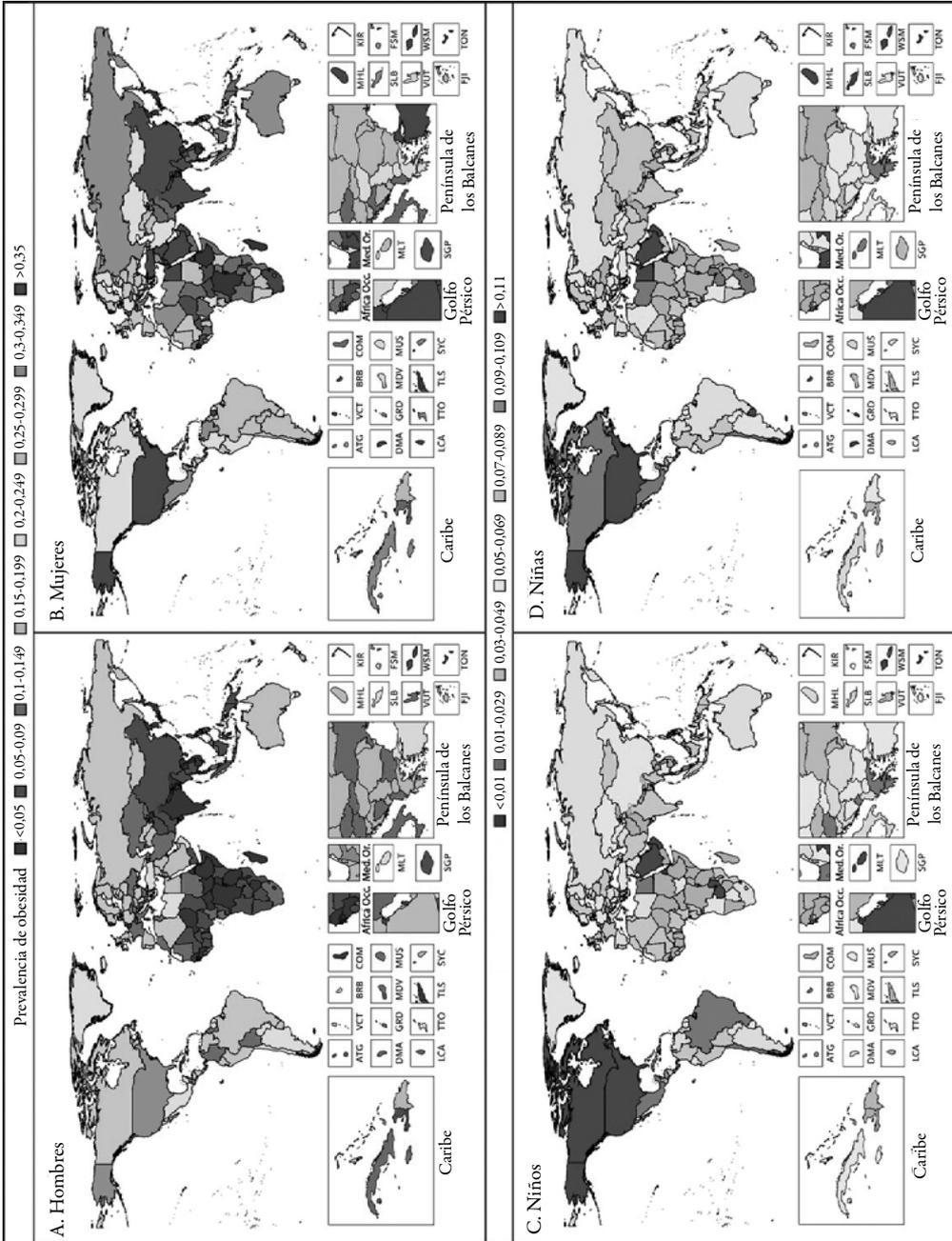


Figura 2. Prevalencia de la obesidad por edad en todo el mundo en el 2015. Modificada de [2].

Muchas familias, sobre todo en los países más afectados, se han visto obligadas a reducir sus gastos en alimentos, y los presupuestos de alimentos más estrictos han proporcionado incentivos para que los consumidores opten por adquirir alimentos a precios más bajos y menos saludables. Al final se puede afirmar que mientras algunas evidencias sugieren que la reducción de la jornada y la falta de empleo se asocian a una actividad física más recreativa, la evidencia de un posible impacto de la crisis económica resulta más consistente con relación a un probable aumento en el peso corporal y la obesidad. Por lo tanto, una causa importante en el desarrollo de esta enfermedad es la creciente disponibilidad de alimentos con alto contenido calórico y su consumo descomedido, el cual se sostiene en razón a la poca actividad física para aumentar el gasto energético y el sedentarismo. En México, por ejemplo, se estima que según la última Encuesta Nacional ENSANUT (2016), uno de cada tres adolescentes de entre 12 y 19 años presenta sobrepeso u obesidad. Para los escolares, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad ascendió un promedio del 26% para ambos sexos, lo cual representa más de 4,1 millones de escolares conviviendo con este problema. En la figura 3 se muestra un incremento porcentual de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) a través del tiempo, con base en las encuestas nacionales de salud y nutrición en México.

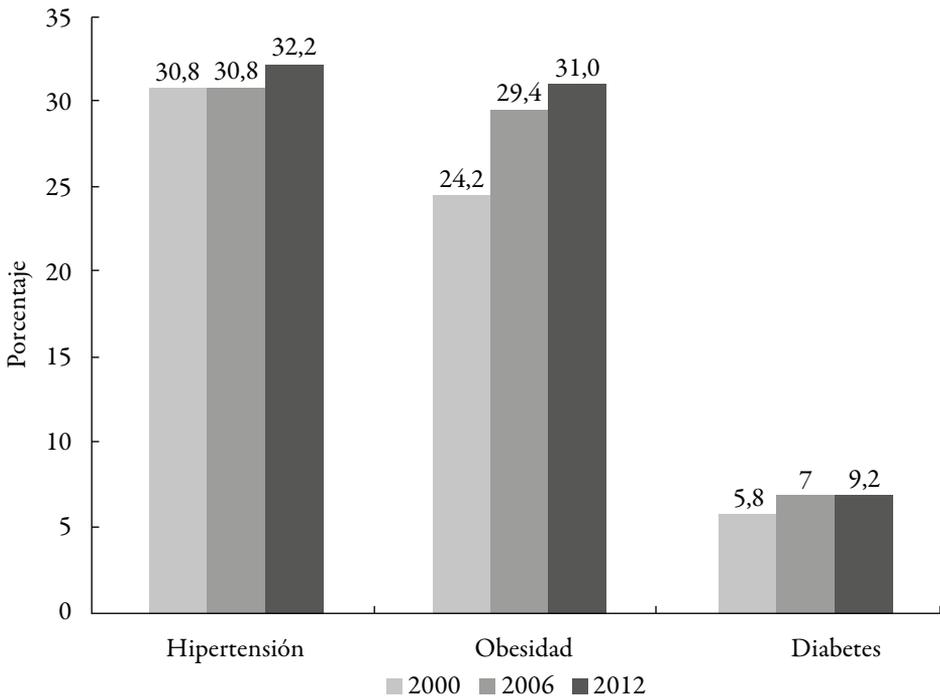


Figura 3. Incremento porcentual de las ECNT a través del tiempo. Tomada de [5].

Más alarmante resulta el hecho de que exista una fuerte correlación entre el desarrollo de obesidad infantil y su prevalencia en la edad adulta. Asimismo, los niños que no presentan esta enfermedad tienen altas probabilidades de mantenerse dentro del peso normal en edad adulta [6]. Por lo cual, presentar una obesidad temprana predispone a una prevalencia de esta condición en edades adultas.

Obesidad y el sistema músculo-esquelético

Se cree que la relación entre la obesidad y las enfermedades músculo-esqueléticas es compleja, ya que integra biomecánica, dietética, genética, factores metabólicos e inflamatorios. Se ha afirmado que el exceso de peso está relacionado con muchos síntomas y enfermedades de músculos y de huesos. Estos síntomas se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Relación entre la obesidad y los síntomas y las enfermedades del sistema músculo-esquelético [7].

<i>Síntomas y enfermedades del sistema músculo-esquelético relacionados con la obesidad</i>
Enfermedades degenerativas (rodillas, caderas, palmas)
Dolor espinal
Hiperostosis esquelética idiopática difusa
Trastornos de la marcha
Enfermedades de los tejidos blandos (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano, fascitis plantar)
Osteoporosis
Gota
Fibromialgia
Enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso)

La obesidad tiene un impacto significativo en el sistema músculo-esquelético, ya que está asociado con condiciones degenerativas e inflamatorias [8].

Por otra parte, la osteoartritis (OA) es la enfermedad más común del esqueleto. Numerosos estudios epidemiológicos indican una clara relación entre el IMC y el desarrollo de cambios degenerativos.

El impacto de la obesidad sobre el desarrollo de la osteoartritis es visible de muchas formas, por ejemplo: dolor de caderas, palmas, de la parte anterior de la rodilla o dolor patelofemoral, entre otros, indican una parte de los factores mecánicos y metabólicos en su etiopatogenia [8].

Obesidad en Colombia

Cifras actuales de obesidad en Colombia

El Gobierno nacional reveló hace un año en el Congreso un preocupante panorama sobre la situación de obesidad y sobrepeso de la población colombiana. En una audiencia sobre “alimentación saludable”, promovida por la senadora Claudia López-Hernández, el ministro de salud, Alejandro Gaviria, presentó cifras oficiales sobre esta situación. Este dejó claro cómo casi el 70% de la carga de obesidad está asociada a enfermedades crónicas no transmisibles, tales como enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias y diabetes.

Datos estadísticos actuales de obesidad en Colombia

La obesidad, por sí misma, causó muertes en 2085 hombres y 1906 mujeres en el 2013. Un 48% del total de muertes por enfermedades cardiovasculares en hombres, y un 52% por otras enfermedades, se atribuyen a la obesidad. En mujeres, un 45% de las muertes registradas por enfermedades circulatorias, y un 11% de las registradas por cáncer, se atribuyen a obesidad. El 70% de la carga de obesidad está asociada a enfermedades crónicas no transmisibles, tales como enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias y diabetes [9].

De acuerdo con el Centro Nacional de Consultoría, encargado de la encuesta en Colombia, el Valle del Cauca ocupa el cuarto puesto en obesidad en el país, mientras que la Costa Atlántica y la Pacífica los dos primeros en el ranquin de sobrepeso; les siguen los Santanderes.

El cuarto lugar también lo ocupa Colombia, dentro de los demás países de América donde se hace ejercicio regularmente. Y, especialmente, en las regiones Andina y antioqueña se trabaja más en la actividad física, y se respeta el sagrado horario del desayuno, así como el consumo de meriendas en el día.

En Latinoamérica, en general, el ejercicio físico no está fuertemente instalado: el 31% de la población adulta no lo practica. En cambio, en Norteamérica, solo el 14% es inactivo, de manera que son Estados Unidos y Canadá los países donde la gente más se ejercita.

Incidencia y prevalencia de la obesidad infantil en Colombia

En la actualidad, uno de cada dos colombianos adultos sufre de exceso de peso, y uno entre seis niños y jóvenes también lo padecen, según datos que arrojó la última Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia, realizada en el 2010 (ENSIN 2010)³. Asimismo, reveló que un 5,2 por ciento de los niños menores de cinco años tienen sobrepeso; uno

3 Disponible en la URL: http://www.javeriana.edu.co/documents/245769/3025871/Resumen_Ejecutivo_ENSIN_2010.pdf/160e9856-006d-4a60-9da3-d71606703609.

de cada seis niños y adolescentes (de 5 a los 19 años) presenta sobrepeso o obesidad. Además, los niños con sobrepeso tienen muchas más probabilidades de convertirse en adultos obesos, de padecer discapacidad, enfermedades cardiovasculares y aumentar el riesgo de una muerte prematura.

Consecuencias de la obesidad infantil

Según la OMS, los niños obesos tienen más probabilidades de desarrollar una serie de problemas de salud en la edad adulta. Entre estos:

- Cardiopatías.
- Resistencia a la insulina (con frecuencia es un signo temprano de diabetes inminente).
- Trastornos osteomusculares (especialmente artrosis, una enfermedad degenerativa muy incapacitante que afecta las articulaciones).
- Algunos tipos de cáncer (endometrio, mama y colon).
- Discapacidad [10].

El eje intestino-cerebro

En la figura 4 se observa cómo las señales que estimulan las respuestas en la regulación de la ingesta en el cerebro, provienen de los órganos digestivos y del tejido adiposo, los cuales constituyen indicadores a corto plazo del estado alimenticio (a excepción de la leptina).

Dichas señales periféricas pueden ser impulsos nerviosos del nervio vago, inducidos por una serie de péptidos hormonales secretados y generados justo antes y después de las comidas (véase la tabla 3).

Sin embargo, y a pesar del descubrimiento de estos péptidos y hormonas que regulan el apetito, estas han fallado en controlar la obesidad pandémica [13]. Se conoce muy poco acerca de cómo las hormonas endógenas involucradas en la regulación de la ingesta calórica y el peso corporal interactúan en los sujetos saludables y obesos [14].

Por ello, en este artículo se estudiará una hormona de tipo endógena que induce señales asociadas a la regulación de la ingesta calórica a largo plazo y el peso corporal (leptina). Asimismo, su rol en los nuevos medicamentos antiobesidad producidos, cómo se genera resistencia a su señalización y posterior funcionamiento como agente adipostático y, a partir de esto, se presentan estrategias terapéuticas para revertir dicha resistencia, la cual será importante para el control homeostático de la ingesta y el peso corporal, tanto en adultos, como en niños.

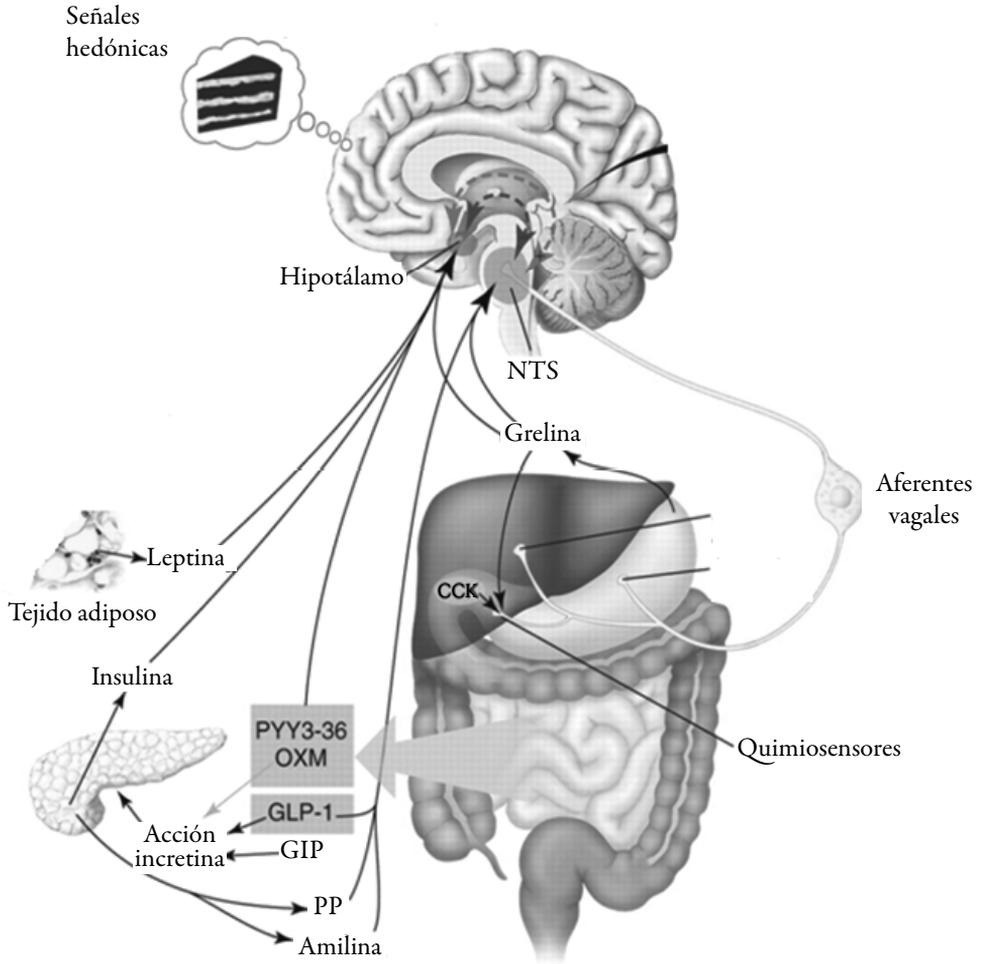


Figura 4. Regulación de la ingesta alimentaria por péptidos gastrointestinales y hormonas a nivel central y periférico. Modificada de [11].

Tabla 3. Péptidos hormonales gastrointestinales que controlan el apetito.

Hormona	Sitio de síntesis	Efectos principales	Fármacos desarrollados
Actúan en el SNC (ARC) del hipotálamo			
GIP	Células K del duodeno y yeyuno	Efecto incretina sobre la secreción de insulina; incrementa la síntesis de ácidos grasos en el tejido adiposo; efectos en la ingesta de alimento; desconocida.	
GLP-1; péptido como glucagon 1	Células L del intestino	Efecto incretina sobre la secreción de insulina; suprime la liberación de glucagón; inhibe el vaciado gástrico; inhibe la secreción gástrica; inhibe la ingesta energética.	Análogo natural del GLP-1 4-exendina. Aprobado para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Liraglutida (Novo Nordisk), este fármaco ha sido aprobado para su uso en diabetes.
Oxintomodulina (OXM)	Células L del intestino distal; liberación posprandial después de la ingesta de los alimentos estimulada por la presencia de ácidos grasos.	Inhibe la producción de ácido gástrico; reduce la motilidad gástrica; inhibe la ingesta de alimento; disminución de los niveles plasmáticos de grelina.	
PYY (1-36)	Sintetizado por las células entero-endocrinas tipo L, principalmente en el intestino distal. La principal forma circulante de esta hormona es el PYY (3-36), la cual se forma a partir de la ruptura parcial de PYY (1-36) por medio de la enzima dipeptidilpeptidasa IV.	Inhibe la ingesta de alimento; inhibe la secreción de la vesícula biliar; reduce la motilidad intestinal; inhibe la secreción pancreática.	En humanos se ha demostrado que la aplicación de una infusión por vía intravenosa (IV) de PYY (3-36), disminuye la ingesta de alimentos de una manera dosis-dependiente con una inhibición máxima de 35%; $P < 0,001$ vs. control) retirado en el 2005 efecto adverso nauseas dosis-dependiente por lo cual no sería una estrategia terapéutica útil.

(Continúa)

Tabla 3. Péptidos hormonales gastrointestinales que controlan el apetito (*continuación*).

Hormona	Sitio de síntesis	Efectos principales	Fármacos desarrollados
Actúan a nivel periférico (NTS)			
Polipéptido pancreático (PP)	Secretado en el páncreas y en una menor cantidad, por el colon.	Relajación de la vesícula biliar; inhibición de la secreción pancreática exocrina; inhibe la ingesta de alimento (inducir saciedad por vía periférica).	Análogo sintético de PPTM30339 demostró en los estudios preclínicos una pérdida de peso en ratones que presentaban obesidad inducida por la dieta y ahora se encuentra en estudios de fase clínica II.
Amilina	Es coliberado con la insulina en las células β -pancreáticas después de la ingesta. Los sitios principales de acción se localizan en el tallo cerebral y en el área postrema, donde presenta funciones anorécticas centrales.	Regulación de la actividad motora del estómago; mantenimiento de la homeostasis de los carbohidratos; la amilina trabaja de forma conjunta con la insulina en regular los niveles de glucosa posprandial.	Recientemente la compañía farmacéutica Amylin Pharmaceuticals, desarrolló un análogo sintético denominado “pramlintida”. Se encuentra bajo investigación como un potencial fármaco antiobesidad.
Actúan a nivel central y periférico			
Grelina (induce hambre)	Células-A del fondo gástrico; intestino delgado y grueso.	Promueve la liberación de GH y otras hormonas en la pituitaria; incrementa la ingesta de alimento; promueve la motilidad gástrica; promueve la liberación de PP.	

Modificada de [12].

El hipotálamo y su papel en el control del apetito

En la figura 5 se observa cómo, en la parte superior, el interior del hipotálamo donde se encuentra al núcleo arcuado o arqueado (ARC) ubicado en la base del hipotálamo, juega un papel vital en la regulación del peso corporal. De igual forma, cómo se ha establecido dentro del circuito neuronal que actúa como el principal sitio de integración de las señales provenientes de los péptidos gastrointestinales (grelina) y de los factores humorales (e. g. leptina e insulina). Se muestra también que existen, principalmente, dos grupos de neuronas asociadas con el apetito o con la inducción de saciedad. Cada sustancia que entra de forma circulante puede modificar la actividad de estas dos poblaciones de neuronas dentro del ARC. Una población coexpresa CART (la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina), y la proopiomelanocortina (POMC), precursor del neuropéptido α -MSH (hormona estimulante de melanocitos), el cual tienen un efecto de reducción del apetito (o anorexigénico). Una segunda población de neuronas coexpresan al neuropéptido-Y y la proteína r-Agouti (AgrP), y su activación incrementa la ingesta de alimento (efecto orexigénico). En el caso del POMC, el α -MSH se une a los receptores de melanocortina MC3 y MC4. La importancia del sistema melanocortina deriva de que se ha observado cómo menos del 6% de la obesidad monogénica en los humanos, resulta de un defecto en el receptor MC4 [15].

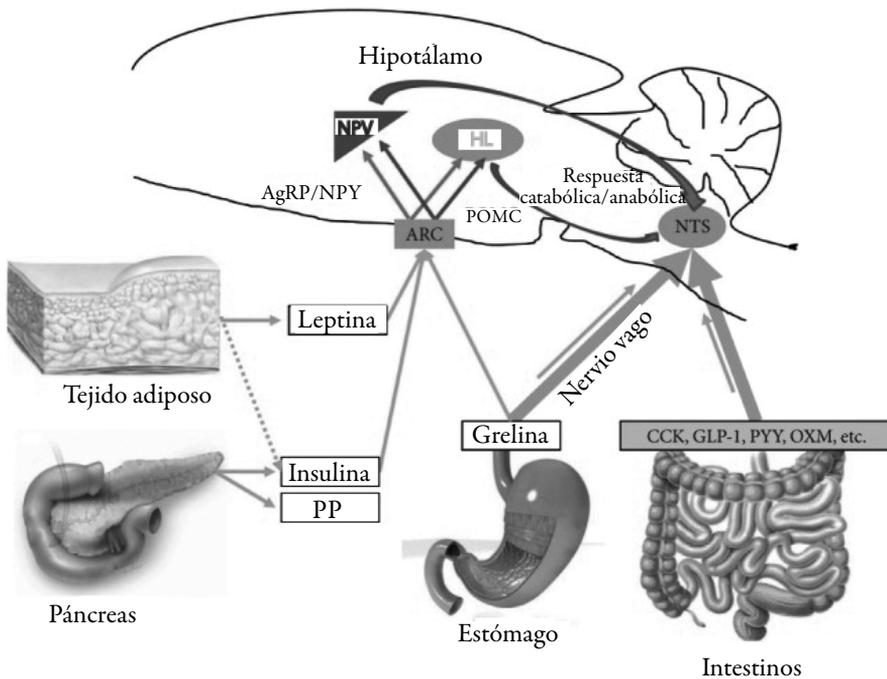


Figura 5. Participación del núcleo arcuado del hipotálamo en la regulación del apetito. AgRP, péptido

relacionado con agouti; ARC, núcleo arqueado; CCK, colecistoquinina; GLP-1, péptido similar al glucagón 1; HL, hipotálamo lateral; NPY, neuropéptido Y; NTS, núcleo del tracto solitario; OXM, oxintomodulina; POMC, pro-opiomelanocortina; PP, polipéptido pancreático; PVN, núcleo paraventricular; PYY, péptido YY. Modificada de [16].

Los factores humorales (leptina e insulina) envían señales de adiposidad para la regulación a largo plazo de la ingesta alimentaria, y pueden actuar sobre ambos tipos de células de manera simultánea, a fin de producir saciedad por medio de la supresión del apetito o hambre cuando el cuerpo se encuentra en un estado energético negativo (hambruna) [17].

Además, se pueden observar las señales periféricas y endocrinas que traen información con respecto a la disponibilidad de energía, y se integran con las señales de los centros cerebrales (por ejemplo, de gratificación, de estrés o motivacional) para regular el apetito y el gasto energético. Los factores humorales que provienen del tejido adiposo (leptina) y la insulina del páncreas, interactúan con los circuitos del SNC para llevar información acerca de los depósitos de energía a largo plazo al cerebro. Las hormonas gastrointestinales, las cuales también actúan de una manera neuroendocrina, se liberan en función de la comida y señalizan a corto plazo la disponibilidad de los nutrientes, y promueven la sensación de saciedad o la fase en que se promueve la terminación de la comida, por lo cual se limita la duración de la comida o el *meal size*. Dicha terminación la estimulan los niveles circulantes de glucosa, aminoácidos (AA) y lípidos, los cuales los detecta el cerebro o mediante receptores periféricos.

Las áreas principales del cerebro que coordinan la regulación homeostática de energía y el peso corporal son el hipotálamo y el tallo cerebral (*brainstem*). Una vez se consume la comida, las vías aferentes vagales son activadas por quimiorreceptores sensibles a nutrientes y los receptores para las hormonas intestinales liberadas localmente.

La saciedad *per se* interviene en la regulación de la frecuencia de la comida. Así, entonces, previene el sobreconsumo durante las comidas y se presenta a nivel gastrointestinal (GI) en sitios múltiples (estómago, intestino delgado proximal, colon, y páncreas), y la comida evoca la sensación de saciedad por dos principales efectos en el tracto gastrointestinal: distensión gástrica y liberación de péptidos de las células enteroendocrinas. El tallo cerebral es el principal centro y recibe las entradas (*inputs*) de las señales de saciedad que actúan a corto plazo, transmitidas por vía neural (por proyecciones al nervio vago que llegan al núcleo del tracto solitario o NTS). Estos péptidos transmiten señales de “saciedad” porque promueven la terminación de la comida que está en curso, y no retardan la subsecuente iniciación de la comida (afecta la ingesta de alimento si se libera entre las comidas) [18].

Señales de saciedad que actúan por el NTS

En el intestino, se presentan una serie de respuestas de tipo visceral. Del intestino se liberan péptidos hormonales como la colecistoquinina o CCK, el cual se secreta en el intestino delgado y proyecta señales químicas a nivel periférico cuando se consumen alimentos ricos en grasas y proteínas. El CCK periférico induce saciedad por vía de los receptores gástricos, y retransmite el efecto en las vías aferentes vagales para alcanzar dicha señalización al hipotálamo; esto por vía del núcleo del tracto solitario (NTS) y el área postrema.

Se ha demostrado previamente que el sitio de acción principal del CCK-8 periférico es a nivel vagal, ya que si se vagotomiza en forma bilateral al animal, se anula completamente el efecto de inducción de saciedad del CCK-8. Sin embargo, si se lesiona el cerebro no se afecta el efecto farmacológico del CCK (lesiones en el hipotálamo ventro medial o VMH) [19].

Es interesante resaltar que se ha estudiado recientemente la combinación farmacológica entre la leptina y el CCK-8 en un modelo de obesidad inducida por dieta (OID), con un hallazgo interesante, ya que se observó un efecto sinérgico en la reducción de peso corporal y reducción del consumo nocturno de dieta saludable Chow, solo al utilizar dicha combinación en ratas jóvenes y delgadas. Mientras que en las ratas adultas obesas no se observó ningún efecto, por lo cual el efecto sinérgico entre la leptina y el CCK depende de la edad del animal, mas no de la dieta que consuman, ya que incluso son más resistentes a la combinación de leptina y CCK el grupo adulto con dieta Chow que el grupo adulto con dieta alta en grasa (OID) [20].

Señales de saciedad que llegan al hipotálamo

Las hormonas liberadas del intestino tienen acciones de tipo inductora de la saciedad, como las hormonas OXM y PYY que son liberadas del TGI en la parte inferior, y el PP que es liberado de los islotes de Langerhans. El GLP-1, GIP, y OXM son del tipo incretinas (mejoran la sensibilidad de insulina y reducen la ingesta de alimentos). Dichas hormonas mejoran la respuesta del páncreas a los nutrientes absorbidos. El GLP-1 y el OXM también reducen la ingesta de alimentos e inducen saciedad. La grelina es la única hormona a nivel gastrointestinal que estimula la ingesta de alimentos (orexigénica). Esta acción se incrementa a medida que se encuentre en un estado de ayuno [11, 15, 21], además de liberar los neuropéptidos AgRP/NPY y mediar el efecto orexigénico en el hipotálamo lateral (LHA) (véanse la figura 5 y la tabla 3 [22]).

Señales adipostáticas que llegan al hipotálamo: leptina

La leptina [23] es un adipocina o adipocitoquina, es una citoquina (proteínas de señalización celular) (figura 6); es una hormona de 146 aminoácidos cuyo nombre proviene del griego *leptos* que significa “delgado”. Es el producto del gen OB, secretado por el tejido adiposo y regula, tanto la ingesta de alimentos, como el balance de energía en sujetos de peso normal. Cuando se inyecta leptina exógena en roedores con obesidad genética [24] o inducida por la dieta, disminuye el peso corporal y la adiposidad, y mejoran a su vez el control metabólico por una regulación central o al utilizar vías efectoras periféricas.

La leptina puede actuar directamente en el NTS, área postrema (AP), o núcleo dorsal motor del nervio vago, e incluso influenciar la respuesta del CCK [25]. Asimismo, por medio de la activación de las neuronas POMC para inducir saciedad en el VMH [22].

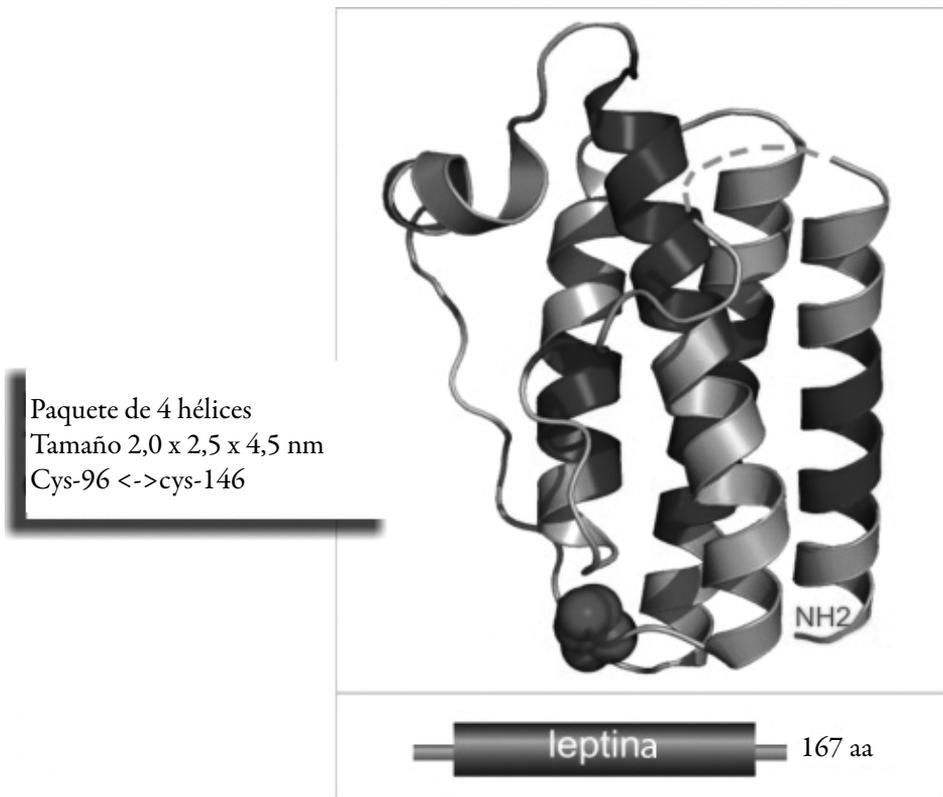


Figura 6. Estructura de la leptina. Los aminoácidos altamente conservados están coloreados de tono gris oscuro (presente en humanos, gorila, chimpancé, orangután mono Rhesus, perro, vaca, cerdo rata y ratón). Modificado de [26].

Se ha observado que las concentraciones séricas de esta hormona correlacionan con la masa de tejido adiposo de manera positiva. Aunque la leptina es una señal circulante que reduce el apetito, principalmente por acción central [27], en general, los sujetos obesos presentan concentraciones inusualmente altas de leptina circulante, de manera que se desarrolla la resistencia a esta hormona [28] (véase la figura 7).

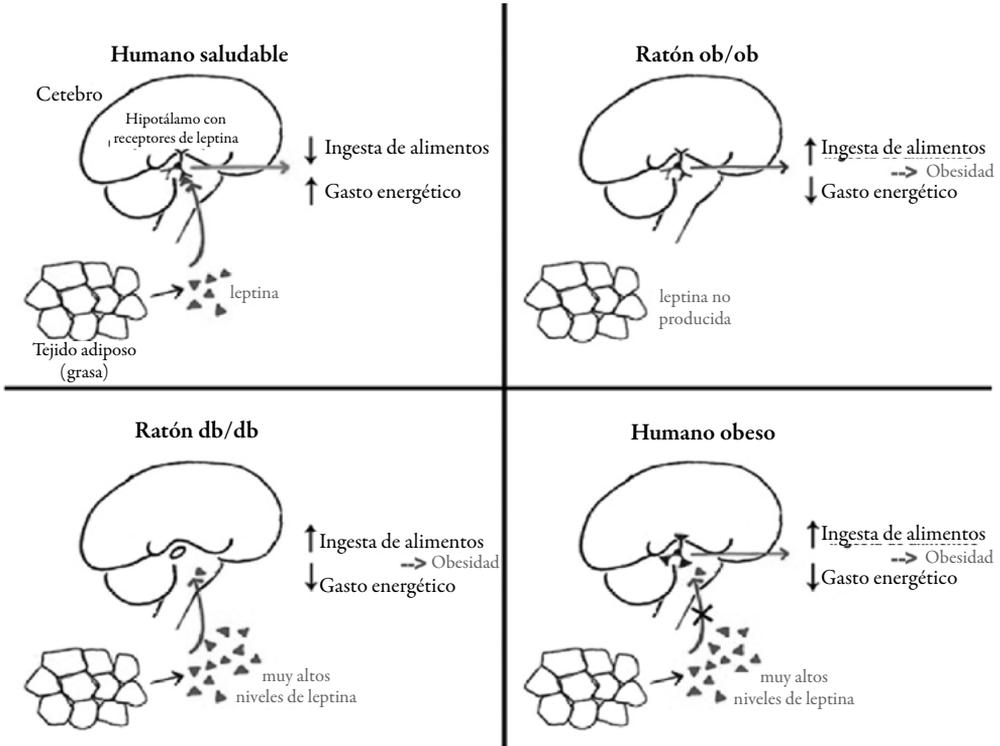


Figura 7. Señales de leptina funcional y no funcional. Modificado de [29].

La leptina no solo es secretada en la placenta y en el tejido adiposo, sino también en el intestino. El ARNm de leptina y la leptina se han detectado en las células principales de la mucosa estomacal [30] y en el fondo gástrico [31]. La leptina actúa a través de sus receptores que, en general, se denominan (OB-R). Este receptor está expresado en el SNC y en los tejidos periféricos tales como el adiposo, músculo-esquelético, células β pancreáticas e hígado. Este receptor se produce en varias formas empalmadas (*spliced forms*) OBRA, OB-Rb, OB-Rc, OB-Rd, OB-Re y OB-Rf, las cuales tienen en común un dominio extracelular de 800 AA, un dominio transmembranal de 34 AA, y un dominio intracelular variable, característico de cada isoforma. Así, estas pueden

clasificarse en tres clases: corta, larga y soluble. La forma larga (OB-Rb), con capacidad para transducir señales, se expresa casi exclusivamente en el hipotálamo y, dentro de este, una gran expresión de ARNm se detecta en el ARC, hipotálamo dorso y ventromedial (VMH). Una expresión moderada se encuentra en el hipotálamo lateral (LHA), y en una baja cantidad en el núcleo paraventricular (PVN). Fuera del hipotálamo, el ARNm del receptor OB-Rb se ha encontrado en varios sitios, con altos niveles en el tálamo y las capas celulares granulares y de Purkinje del cerebelo. Se expresa también en las células pancreáticas β y media la inhibición inducida por leptina de la secreción de insulina. Por lo tanto, partes del cerebro que están asociadas con un control a nivel central del balance energético son un blanco farmacológico para la acción de la leptina. La forma corta (OB-Ra) está expresada en el cerebro, con los niveles más altos en el plexo coroideo y en los microvasos, y juega un papel en la captación de leptina, o en su salida del líquido cefalorraquídeo y el transporte mediado por este receptor a través de la barrera hematoencefálica al cerebro. Es decir, este receptor tiene la función principal de internalizar y degradar la leptina. La forma soluble del receptor (OB-Re) tiene una gran afinidad por la hormona y se piensa que regula las concentraciones plasmáticas de la misma, ya que media en el transporte de leptina al plasma y, además, a través de la barrera hematoencefálica, por lo que este receptor modula la actividad biológica de esta hormona [32].

Así, la leptina es una hormona clave en la regulación a largo plazo de la ingesta de alimento y de la homeostasis del peso corporal.

Tabla 4. Descripción funcional de las isoformas del receptor de leptina (OB-R).

Isoforma	Localización	Funciones
Larga OB-Rb	Núcleo arcuado (ARC), hipotálamo dorso medial y ventromedial (VMH). Tálamo y las capas celulares y de Purkinje del cerebelo y células pancreáticas β . →	<ol style="list-style-type: none"> 1. Regulación del comportamiento alimentario de la regulación y equilibrio energético. 2. Inhibición de la secreción de insulina. 3. Activación del Jak-Stat → transducción de la señal al interior de la célula.
Cortas (OB-Rc, OB-Rd y OB-Rf)	Tejidos periféricos (intestino, pulmón y riñón →).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Transporte y aclaración de la leptina y con la regulación del sistema inmune.
Soluble OB-Re		<ol style="list-style-type: none"> 1. Transporte de leptina en plasma y a través de la barrera hematoencefálica. Modula la actividad biológica.

En la figura 8 se presentan los principales sitios de acción de la leptina y las principales funciones de esta hormona.

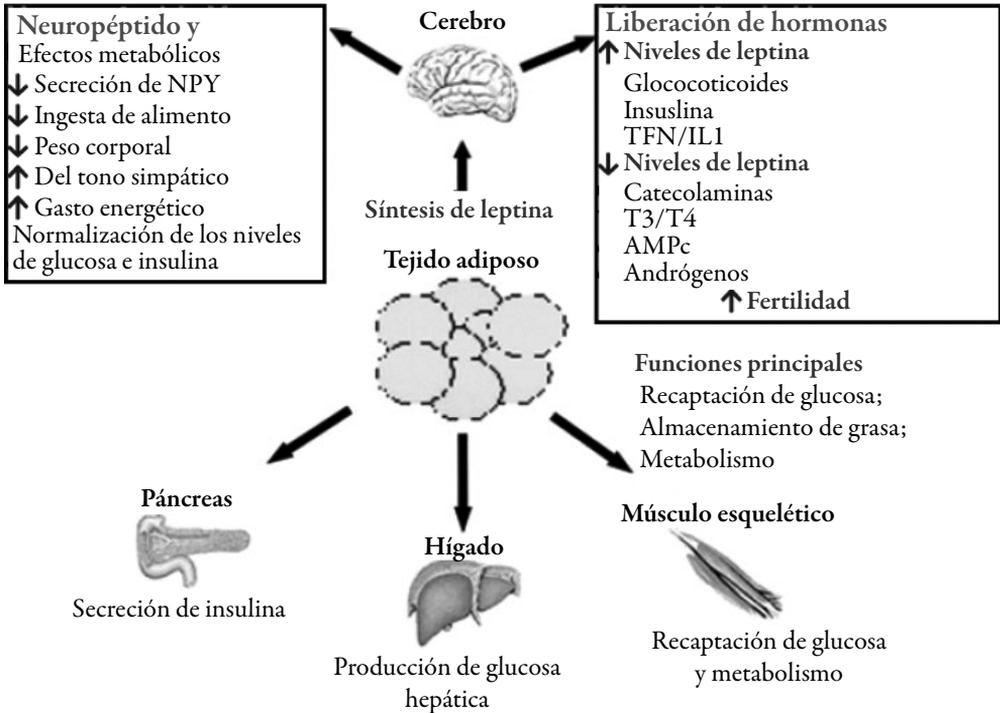


Figura 8. Acción de la leptina en el hipotálamo y los órganos periféricos (páncreas, hígado y músculo-esquelético). IL-1, interleucina-1; T3, triyodotironina; T4, tiroxina. Modificado de [33].

La leptina también afecta el hipotálamo lateral (LH), ya que en esta área se encuentra una proteína denominada “hormona concentrante de melanina (MCH)”, la cual es un neuropéptido que induce la ingesta de alimentos, ya que actúa como una señal de tipo anabólica en la regulación energética e incrementa el estrés [34]. Se ha observado que la leptina inhibe la producción de esta hormona como un mecanismo de tipo anorexigénico (véase la figura 5) [17]. La leptina, además, reduce los niveles de la orexina, otro péptido localizado en la misma región y, al igual que el MCH, induce hambre [35].

Rol de la leptina en las alteraciones músculo-esqueléticas

La desregulación de la producción de citoquinas en los ratones deficientes en leptina conduce a una mayor susceptibilidad a las infecciones y estímulos inflamatorios. Recientemente, la leptina se describió como un nuevo regulador del crecimiento óseo que actúa, o bien a través de una red neuronal para liberar un factor antiosteogénico no

identificado, o bien directamente induciendo la proliferación de osteoblastos, síntesis de colágeno y mineralización ósea. La leptina es también un factor de crecimiento del esqueleto que estimula la osificación endocondral. Debido a que se ha demostrado que el receptor de leptina funcional o la isoforma larga OB-Rb está expresado en el cartílago humano normal, se puede afirmar que la leptina puede también actuar sobre este tejido conectivo articular, especialmente durante la osteoartritis (OA), una enfermedad en la cual se han observado grandes cambios metabólicos de los condrocitos [36]. En aquellas personas con OA también se encontró leptina en el líquido sinovial. Su cantidad indicó una correlación con el IMC. La leptina se encontró también en los cartílagos y en las espuelas óseas u osteofitos [37]. A continuación, se indican las diferentes respuestas endocrinas, metabólicas y de regulación inmune que presentan las diferentes adipocinas, especialmente la leptina en el tejido adiposo blanco (véase la figura 9).

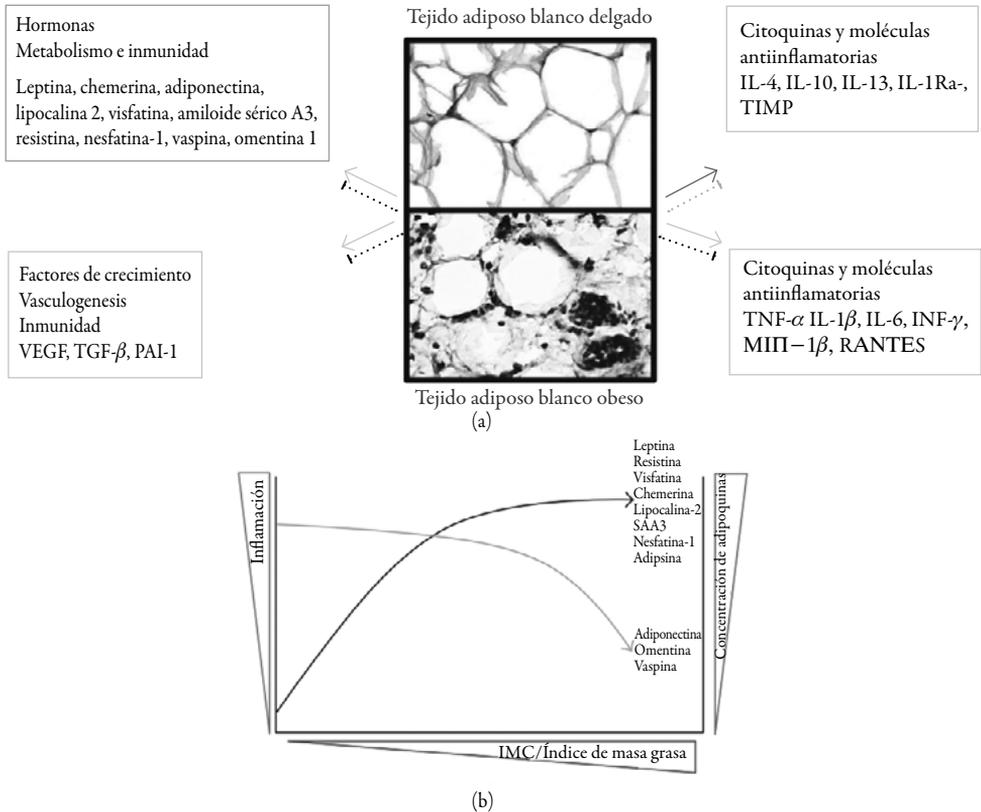


Figura 9. (a) Mediadores solubles sintetizados por tejido adiposo blanco. Las flechas grises claras representan citoquinas, factores de crecimiento y hormonas producidos por el tejido adiposo blanco obeso. Las líneas grises punteadas representan la inhibición de la expresión del mediador soluble por el tejido adiposo blanco obeso. Las flechas grises oscuras representan mediadores endocrinos

e inmunes solubles sintetizados por el tejido adiposo blanco magra. La línea negra sólida punteada representa la inhibición de la expresión del mediador soluble por el tejido adiposo blanco delgado. (b) Relación de las adipocinas con la inflamación y el índice de masa grasa en pacientes con OA. S Adipocina: adipocina sérica; IMC: índice de masa corporal. Modificada de [38].

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Lo ideal es tratar la obesidad con ejercicio y dieta [39]. Efectivamente, el uso de las dietas para controlar el peso corporal a largo plazo hace que la gran mayoría de los individuos con sobrepeso u obesos deban modificar su tipo de alimentación, a fin de reducir la ingesta de energía diaria. Sin embargo, las dietas de muy bajo grado de energía o hipocalóricas no son recomendables, pues se abandonan con mayor facilidad que las dietas de restricción moderada. Esto en razón a que, a largo plazo, incluso provocan una alteración en el metabolismo del sujeto, de manera que requiere más cantidades de los nutrientes que se retuvieron en la dieta hipocalórica, y a corto plazo el desencadenamiento de obesidad. Así, entonces, se ha buscado promover el desarrollo de varios tratamientos farmacológicos para tratar esta enfermedad. Sin embargo, y a pesar del descubrimiento de las bases genéticas de la obesidad [40] y el descubrimiento de más de una decena de hormonas y péptidos que regulan el apetito (como se expone en el siguiente apartado), aún no se ha podido frenar a la epidemia de la obesidad [41].

Fármacos antiobesidad desarrollados hasta el momento

La Administración de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos ha aprobado, hasta ahora, cuatro nuevos medicamentos contra la obesidad a largo plazo: lorcaserina, fentermina/topiramato, naltrexona/bupropión, y liraglutida. Estos son los primeros medicamentos en 13 años que reciben aprobación de la FDA para el tratamiento a largo plazo de la obesidad en adultos. Medicamentos como estos se pueden utilizar en combinación con una dieta y ejercicio, con el fin de ayudar a las personas a perder peso [42] (véase la tabla 5).

Tabla 5. Nuevos medicamentos aprobados por la FDA para la pérdida de peso.

<i>Nombre genérico</i>	<i>Nombre comercial en EE. UU.</i>	<i>Fecha de aprobación</i>
Lorcaserina	Belviq	Junio del 2012
Fentermina y topiramato LP	Qsymia	Julio del 2012
Naltrexona & bupropion	Contrave XR	Septiembre del 2014
Liraglutida	Saxenda	Diciembre del 2014

Tomado de [43].

Los mecanismos de acción de cada uno se han reportado recientemente para población obesa adulta [44]. Los medicamentos aprobados para la obesidad a largo plazo, cuando se recetan con intervenciones de estilo de vida tales como la dieta hipocalórica y el ejercicio, producen una pérdida de peso adicional en relación al placebo, que va desde aproximadamente de un 3% del peso inicial para el orlistat y la lorcaserina, a un 9 % de la dosis superior (15/92 mg) de fentermina más topiramato de liberación prolongada en un año. La proporción de pacientes que alcanzaron (por lo menos 5%) una pérdida de peso clínicamente significativa, oscila entre el 37% a 47% para lorcaserina; 35% a 73% para el orlistat; y del 67% a 70% para la dosis superior de fentermina más topiramato de liberación prolongada. Los tres medicamentos producen mayores mejoras en muchos factores de riesgo cardiometabólico que el placebo. Hay muchos otros medicamentos, pero no están aprobados para su uso a largo plazo [45].

Actualmente, se sabe que el único medicamento aprobado para el tratamiento de la obesidad a corto plazo es el orlistat, el cual es el único fármaco aprobado para ser un medicamento antiobesidad en Estados Unidos y en Europa. Se maneja a corto término (*short-term*), o en un periodo de hasta de tres meses (≤ 3), luego del cual el tratamiento se puede detener. A continuación, se describirán cada uno de estos medicamentos aprobados para la obesidad.

Belviq (lorcaserina)

En el 2012, la FDA aprobó el uso de la lorcaserina (véase la figura 10), para el tratamiento de la obesidad a largo plazo [46]. A su vez, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aceptado también la comercialización de lorcaserina como Belviq.

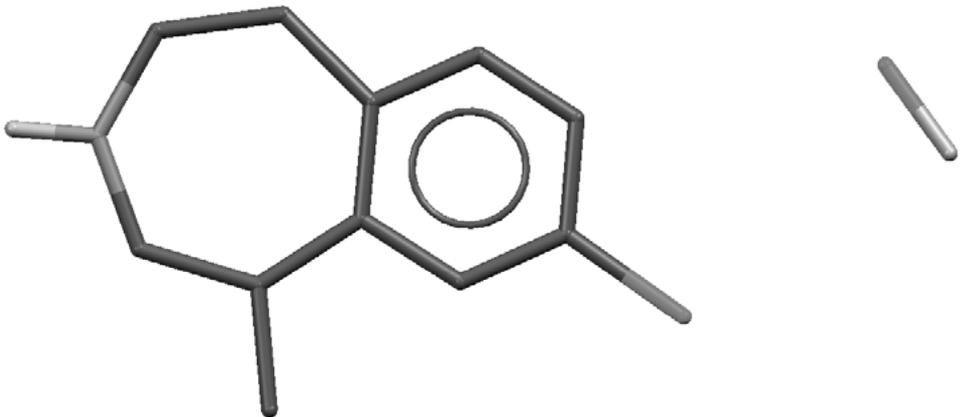
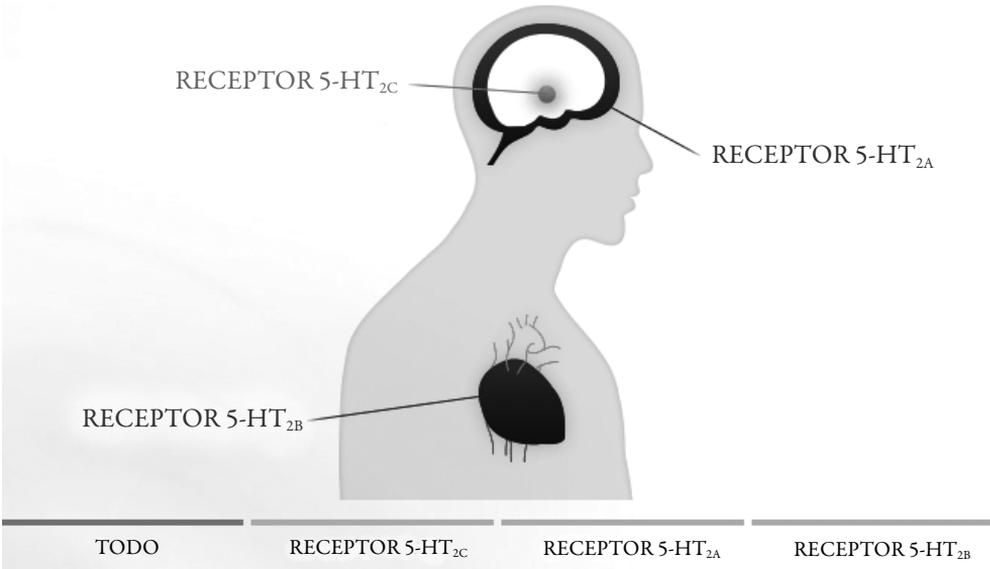


Figura 10. Estructura y nombre químico de la lorcaserina: (1R)-8-cloro-1-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Rol de la leptina hacia el Belviq

Uno de los blancos terapéuticos que se están investigando son los compuestos que modulan la disponibilidad de serotonina en el cerebro. Esto en razón a que este neurotransmisor juega una parte importante en la sensación de saciedad dentro de la comida, así como en los procesos de saciedad poscomida, aparte de los procesos sensoriales, motores y comportamentales. Al igual que la leptina, los fármacos serotoninérgicos anorécticos activan las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuado (ARC) que expresan el péptido pro-opiomelanocortina (POMC). Hasta el 80% de las neuronas que contienen MSH expresan ARNm para el receptor 5-HT_{2C}. Estos hechos indican que los órganos blancos están contenidos en la ruta de melanocortina, y actúa por vía del receptor 5-HT_{2C} a fin de reducir la ingesta de alimento y el peso corporal (véase la figura 11). Asimismo, se ha reportado que los niveles de NPY hipotalámicos decrecen después del tratamiento con los agonistas al receptor de serotonina. Algunos estudios muestran cómo al usar agonistas selectivos a la isoforma del 5-HT, se genera una estimulación del receptor de 5-HT_{2C} y, posiblemente del receptor 5-HT_{1B}, con lo cual se reduce la ingesta de alimento y el peso corporal en humanos.



A la dosis recomendada diaria, BELVIQ interactúa selectivamente con los receptores 5-HT_{2C} comparado con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}

Figura 11. Belviq, un agonista del receptor de serotonina 2C. Modificado de [47].

¿Cómo ejerce la leptina la regulación de la ingesta alimentaria? Esto se puede observar en la figura 12.

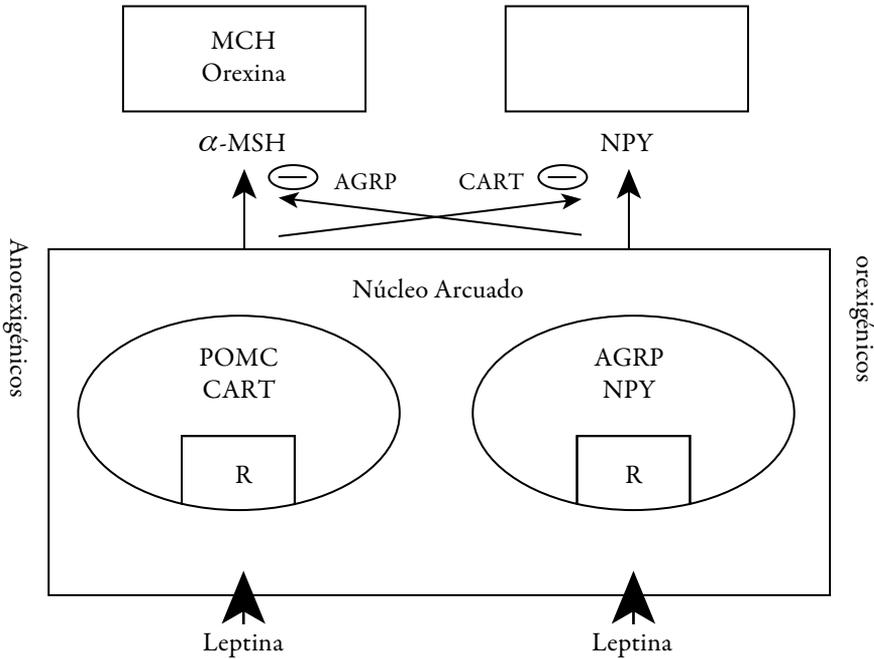


Figura 12. Regulación de la ingesta alimentaria mediada por la leptina. Modificado de [44].

Se observa en la figura 12 cómo la leptina ejerce el control sobre las poblaciones neuronales que controlan el apetito en el hipotálamo, específicamente en el núcleo arcuado. La señal adipostática se da cuando hay ingesta de alimento, por lo cual se estimula la producción de leptina, y esta a su vez activa las neuronas que expresan hormonas que inhiben la ingesta de alimento (pro-opiomelanocortina (POMC), precursor del neuropéptido α -MSH (hormona estimulante de melanocitos) que ejerce su efecto anorexigénico uniéndose a los receptores de melanocortina MC3 y MC4. Por lo tanto, inhiben la acción la proteína Agouti. Y CART (la transcriptasa relacionada con la cocaína-anfetamina), cuando hay poca leptina en dicho núcleo dentro del hipotálamo, activa las neuronas que expresan hormonas que inducen hambre como lo son el neuropéptido y la proteína r-Agouti (AgrP), identificada en 1997 es un potente antagonista de los receptores de melanocortina MC3 y MC4 [15]. Los animales con defectos en la vía de señalización de la leptina, bien sea porque no producen hormona funcional (ratones ob/ob) [48], o bien porque expresan formas defectivas (ratas fa/fa), o no expresan su receptor (ratones db/db), se caracterizan por hiperfagia y obesidad masiva de aparición temprana, además de padecer diabetes, hipotermia e infertilidad. En los humanos, sin embargo, lo habitual es que los individuos obesos tengan niveles más elevados de leptina circulante, ya que tienen más tejido adiposo y desarrollan una

resistencia a los efectos de saciedad de la hormona. Su resistencia podría deberse a defectos en el sistema que la transporta al SNC, o bien en las vías de transducción pos-receptor de la leptina [49].

Al igual que se observa con la leptina, los fármacos serotoninérgicos anorécticos activan las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuado (ARC) que expresan el péptido pro-opiomelanocortina (POMC). Hasta el 80% de las neuronas que contienen MSH expresan mARN para el receptor 5-HT_{2C} [50]. Estos hechos indican que los órganos blancos están contenidos en la ruta de melanocortina y actúan por vía del receptor 5-HT_{2C} para reducir la ingesta de alimento y el peso corporal. Asimismo, se ha reportado que los niveles de NPY decrecen después del tratamiento con los agonistas al receptor de serotonina, e incrementan después de la administración de antagonistas al receptor de serotonina [51,52]. La serotonina inhibe las neuronas que expresan al péptido AgRP en el ARC, vía activación del receptor 5-HT_{1B}. Un modelo propuesto de cómo ejerce la serotonina y los fármacos agonistas la reducción de ingesta en el hipotálamo se propone a continuación (figura 13).

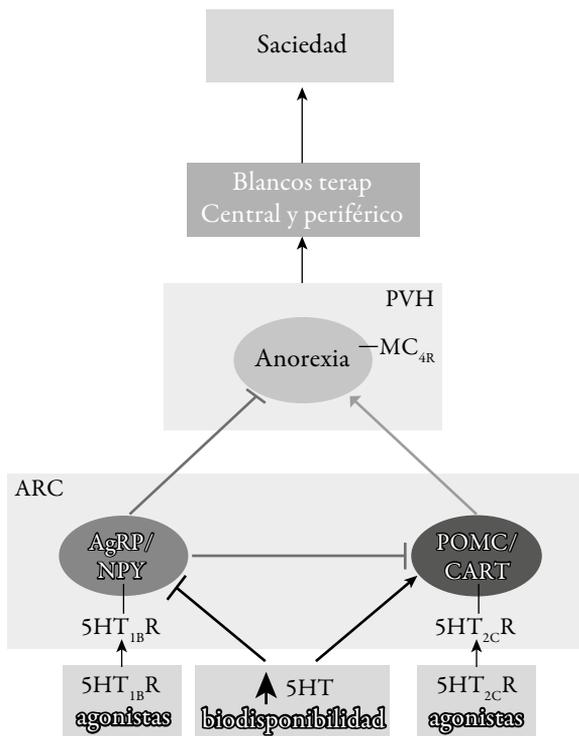


Figura 13. Modelo propuesto de una ruta serotoninérgica cuyo fin es modular la ingesta de alimento. La serotonina actúa sobre los receptores 5HT_{2C} en las neuronas que expresan los péptidos POMC/CART

en el núcleo arcuado, con el propósito de liberar en el caso del POMC la hormona α -estimulante de melanocitos, la cual a su vez actúa sobre los receptores MC4 en el núcleo paraventricular (NPV), y así promover la saciedad. La serotonina también actúa sobre los receptores 5HT_{1B} para suprimir la actividad de las neuronas que expresan los péptidos reguladores contrarios (orexigénicos) AgRP/NPY y promover a futuro la actividad de los péptidos POMC/CART: POMC/CART, pro-opomelanocortina/cocaína y el transcrito regulador de anfetamina; MC4R, receptor-4 de melanocortina; AgRP/NPY, proteína relacionada a agouti/neuropéptido Y. Tomado de [53]. A fin de detallar más información de este medicamento, véase [44].

Contrave-32 (bupropion 360 mg SR+naltrexona 32 mg SR)

Este medicamento es útil para las personas que tienen deseos de comer permanentemente, o como lo denominan en inglés, *craving*. Esta sensación se encuentra asociada al desarrollo de la obesidad, ya que se demostró, además, que el fármaco disminuye estas ansias de comer, pues ambos componentes de la formulación actúan sobre el sistema de recompensa y, adicionalmente, sobre los centros del hambre en el hipotálamo [54]. Los componentes del fármaco son los siguientes.

Bupropion

Es un antidepresivo de la clase de aminocetona. Químicamente, no tiene relación con los inhibidores de recaptación tri y tetracíclicos selectivos de serotonina u otros agentes antidepresivos conocidos. Su estructura química se parece mucho a la del dietilpropión; está relacionado con las feniletilaminas (véase la figura 14).

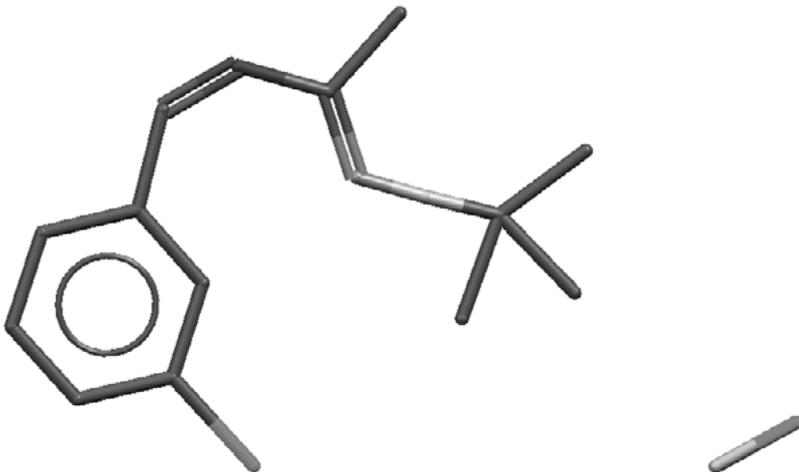


Figura 14. Estructura y nombre químico del bupropión: clorhidrato de (\pm) -1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil) amino]-1propanona.

Se conoce como antidepresivo y como un fármaco para dejar de fumar, aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) como un antidepresivo en 1984, y llevado al mercado con el nombre de Wellbutrin. No obstante, en 1986, debido a la significativa incidencia de ataques epilépticos a la dosis originalmente recomendada (400-600 mg), se debió retirar el medicamento del mercado, pero fue reintroducido en 1989 a una máxima dosis de 450 mg/día. En 1997, Hurt *et al.* utilizan una forma de liberación sostenida del bupropion efectiva para cesar de fumar, lo cual fue acompañado por una ganancia de peso reducida y mínimos efectos adversos [55]. Se usa corrientemente para el tratamiento de la depresión y el trastorno afectivo estacional [56].

Naltrexona

El clorhidrato de naltrexona (véase la figura 15) es un fármaco usado para la dependencia de alcohol y agentes opiáceos, pero algunos estudios han sido conducidos a probar la eficacia de este fármaco para la obesidad, especialmente, en la conducta de *binge eating* (“conducta de atracón”). Es un congénere sintético de la oximorfona con propiedades agonistas no opioides. La naltrexona difiere en su estructura de la oximorfona en que el grupo metilo del átomo de nitrógeno se reemplaza por el grupo ciclopropilmetil. El clorhidrato de naltrexona está también relacionado con el potente antagonista naloxona, o n-alil-noroximorfona.

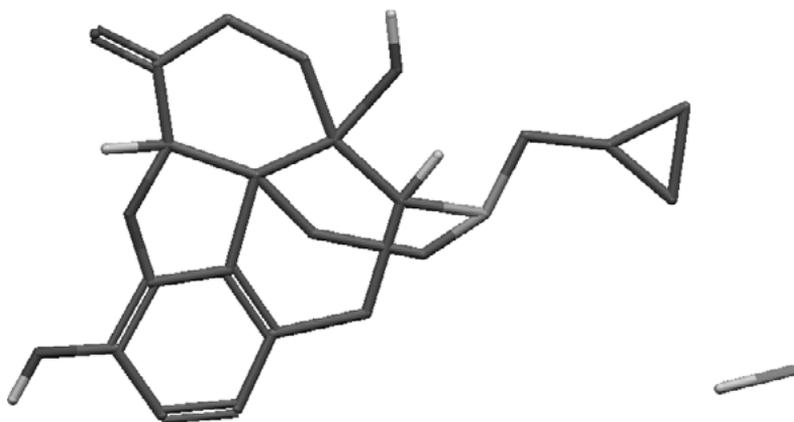
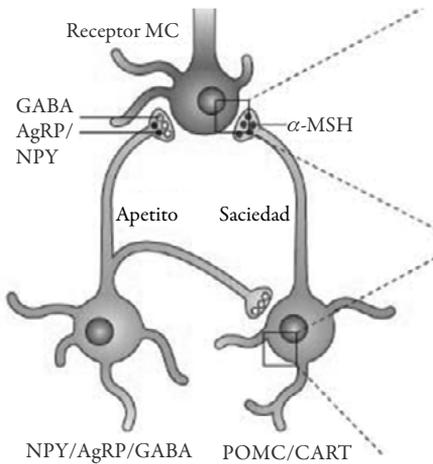


Figura 15. Estructura y nombre químico de la naltrexona: clorhidrato de (17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxy-3,14-dihidroxi morfina-6-ona.

Aunque el mecanismo para cada medicamento es conocido, el efecto combinado no es muy claro. Se plantea la hipótesis según la cual la combinación de naltrexona/bupropion presenta acciones en varias regiones del cerebro, claves para la regulación

de la ingesta de alimentos. Se cree que el tratamiento modula las vías de recompensa dopaminérgica mesolímbica, implicadas en el comportamiento de ingesta de alimentos y estados de ánimo. Además, se cree que esta combinación produce efectos complementarios en el hipotálamo que regula la homeostasis energética. Específicamente, el bupropion, mediante efectos dopaminérgicos y noradrenérgicos combinados, estimula las neuronas de proopiomelanocortina (POMC) en el núcleo arqueado del hipotálamo, las cuales reducen el apetito, y se supone que la adición de naltrexona bloquea la autoinhibición de POMC mediada por β -endorfina, aumentando de este modo la activación de POMC estimulada por bupropion de estas vías anorexigénicas [57]. Es decir, la combinación actúa sobre el sistema hipotalámico de melanocortina y el sistema de recompensa meso límbico (figura 16).

Mecanismo de acción



- Pro-opiomelanocortina (POMC) produce neuronas en el hipotálamo libera una hormona estimulante de melanocitos (MSH) (anoréctica)
- Bupropion puede ser usado para estimular las neuronas POMC
- β -endorfinas (derivados del procesamiento del POMC) es responsable para la retroalimentación autoinhibitoria los cuales inactivan el efecto anoréctico
- Naltrexona puede ser usado para bloquear la retroalimentación autoinhibitoria que está a una disminución en la reducción de peso.

Figura 16. Mecanismo probable de acción del Contrave. Modificado de [47].

Se sugiere que el mecanismo de acción de la combinación podría también regular las vías de recompensa mesolímbica los cuales puede promover la reducción de peso mediante la modulación de los valores de recompensa y conductas orientadas hacia un objetivo.

Rol del Contrave hacia la leptina

Las señales que estimulan las células POMC (como la leptina), generalmente, producen un efecto anoréxico [57, 58]. Es decir, ambos fármacos trabajan juntos en las neuronas POMC, con el fin de disminuir el apetito y reducir los deseos de comer de manera permanente, y actúan sobre las vías de recompensa. Así, la administración de naltrexona puede aumentar las concentraciones de leptina, debido a que existen evidencias que sugieren cómo la naltrexona reduce significativamente las concentraciones basales de insulina

entre los individuos obesos. Suponiendo que suprime la insulina en una medida significativa, esto puede ser un mecanismo importante por el cual se produce la pérdida de peso. La disminución de la secreción de insulina se asocia con una mejor sensibilidad a la insulina, cambios en el índice de masa corporal (IMC), disminución de la ingesta calórica y aumento de la leptina, todo lo cual puede promover la pérdida de peso [59].

Fentermina + topiramato (Qsymia)

Este medicamento está aprobado para su uso en adultos con un índice de masa corporal (IMC) de 30 o más (obesidad), o adultos con un IMC de 27 o mayor (con sobrepeso), que tienen al menos una enfermedad relacionada con el peso, como, por ejemplo, la presión arterial alta (hipertensión), diabetes tipo 2 o colesterol alto (dislipidemia). Es una combinación a una dosis fija de la amina simpaticomimético fentermina, que es un agente anoréctico con el fármaco antiepiléptico topiramato. Ambos medicamentos reducen el apetito e incrementan la termogénesis.

Fentermina

Es una anfetamina tipo análogo que actúa indirectamente con agentes simpaticomiméticos, los cuales incrementan los niveles de norepinefrina en la hendidura sináptica. Esto resulta en la estimulación de receptores R 2-adrenérgicos e inhibición de la alimentación. Se ha reportado también que la fentermina inhibe la monoamino oxidasa (MAO) e incrementa los efectos de la serotonina, inhibiendo su depuración pulmonar (figura 17).

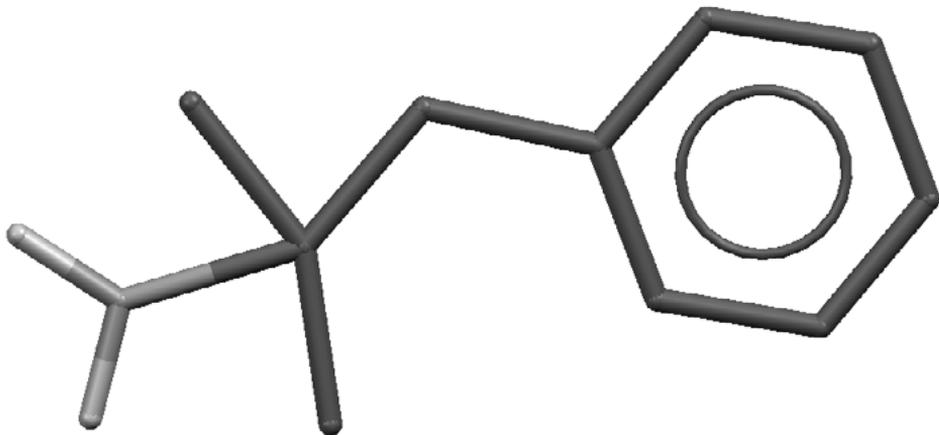


Figura 17. Estructura química de la fentermina: clorhidrato de dimetilfenetilamina.

Topiramato

Es un fármaco cuya estructura química deriva de un monosacárido con una sustitución de un grupo sulfato. Se ha usado desde el 1996 como un agente antiepiléptico, y desde el 2004 para el tratamiento profiláctico de los dolores de migraña. Existen evidencias que indican cómo el topiramato puede reducir la ingesta calórica mediante la promoción de la saciedad temprana, o disminuir la gluconeogénesis. La supresión del apetito se logra, teóricamente, por medio del incremento en la liberación de la norepinefrina y eleva los niveles séricos de la leptina [56] (figura 18). Para detallar más información de este medicamento combinado, véase [44].

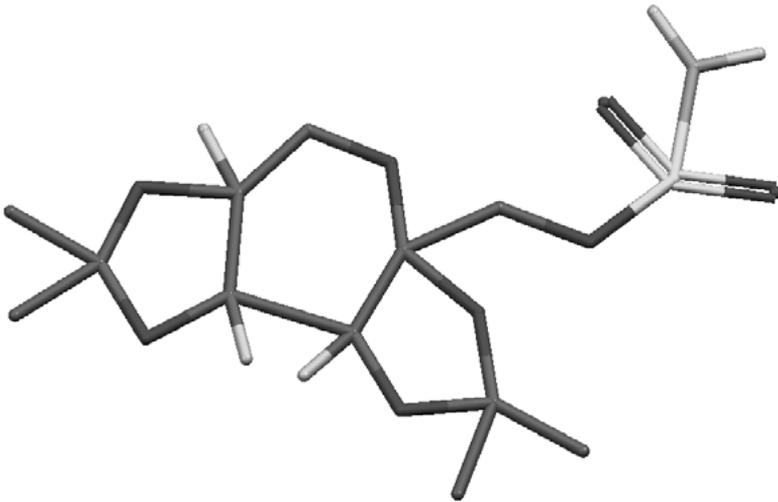


Figura 18. Estructura química del topiramato.

En la figura 19 se muestra el posible mecanismo de acción de cada uno de estos fármacos.

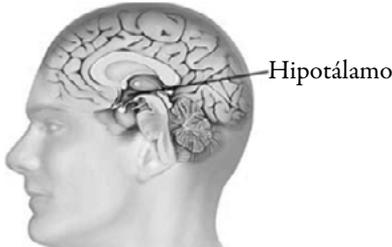
Rol de la Qsymia hacia la leptina

Se cree que la fentermina desencadena la liberación de la norepinefrina química en el cerebro, lo que aumenta las concentraciones sanguíneas de leptina [60].

El topiramato aumenta la actividad del ácido gammaamino butírico (GABA), disminuye la estimulación del receptor de glutamato AMPA/kainato e inhibe la anhidrasa carbónica. El GABA es un neurotransmisor importante porque puede afectar áreas del cerebro que regulan el balance energético. Se ha encontrado que la leptina trabaja en las neuronas gabaérgicas reduciendo el tono inhibitorio de las neuronas proopiomelanocortina POMC. Este podría ser el mecanismo de reducción de peso del topiramato [61].

Mecanismo de acción

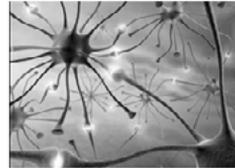
- Fentermina*



Catecolaminas
(NE, etc.)

Reduce el apetito y
disminuye el
consumo de alimento

- Topiramato*



• Actividad GABA (-)
• Modula canales voltaje dependientes
• (-) AMPA/kainato glutamato (+) receptores
• (-) anhidrasa carbónica

Supresión del apetito y aumento de
la saciedad

El mecanismo de acción exacto no se conoce. Otros efectos
metabólicos pueden estar involucrados

Figura 19. Mecanismo de acción de la fentermina y el topiramato. Modificado de [47].

Es decir, según indica una investigación reciente, un mecanismo de acción potencial de la Qsymia se da mediante liberación estimulada por la fentermina de catecolaminas (incluyendo la dopamina y la norepinefrina), lo que aumenta indirectamente los niveles de leptina [21].

Liraglutida (Saxenda)

La Saxenda es el más reciente de los medicamentos inyectables aprobados para diabéticos contra la obesidad. Es un agonista al receptor péptido como glucagón 1 (GLP-1), un ligando endógeno. Los receptores de GLP-1 se encuentran en las células betas pancreáticas, y su activación provoca más insulina para ser liberada, y la supresión de glucagón ocurre secundariamente. Esto se traduce en la disminución del apetito y promueve el almacenamiento de menos energía [62]. Este medicamento se administra por vía subcutánea una vez al día (1,8 mg), y ha sido utilizado en los Estados Unidos desde el 2010 como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2, con 3 mg una vez al día por vía subcutánea aprobados por la FDA en el 2014 para el tratamiento de la obesidad. Fue aprobado en el 2015 por la Agencia Médica Europea (EMA) para el mismo fin [63]. Si bien ayudó a los obesos a perder un promedio de 8 kilos en poco más de un año, existe un gran riesgo teórico de carcinoma medular de tiroides basado en estudios

hechos en roedores, pero en ningún caso se ha reportado en humanos. Este es el único medicamento no oral discutido, y este fármaco requiere que los pacientes se inyecten su medicamento [56]. El mecanismo de acción de este fármaco como agonista del GLP-1 se presenta en la figura 20.

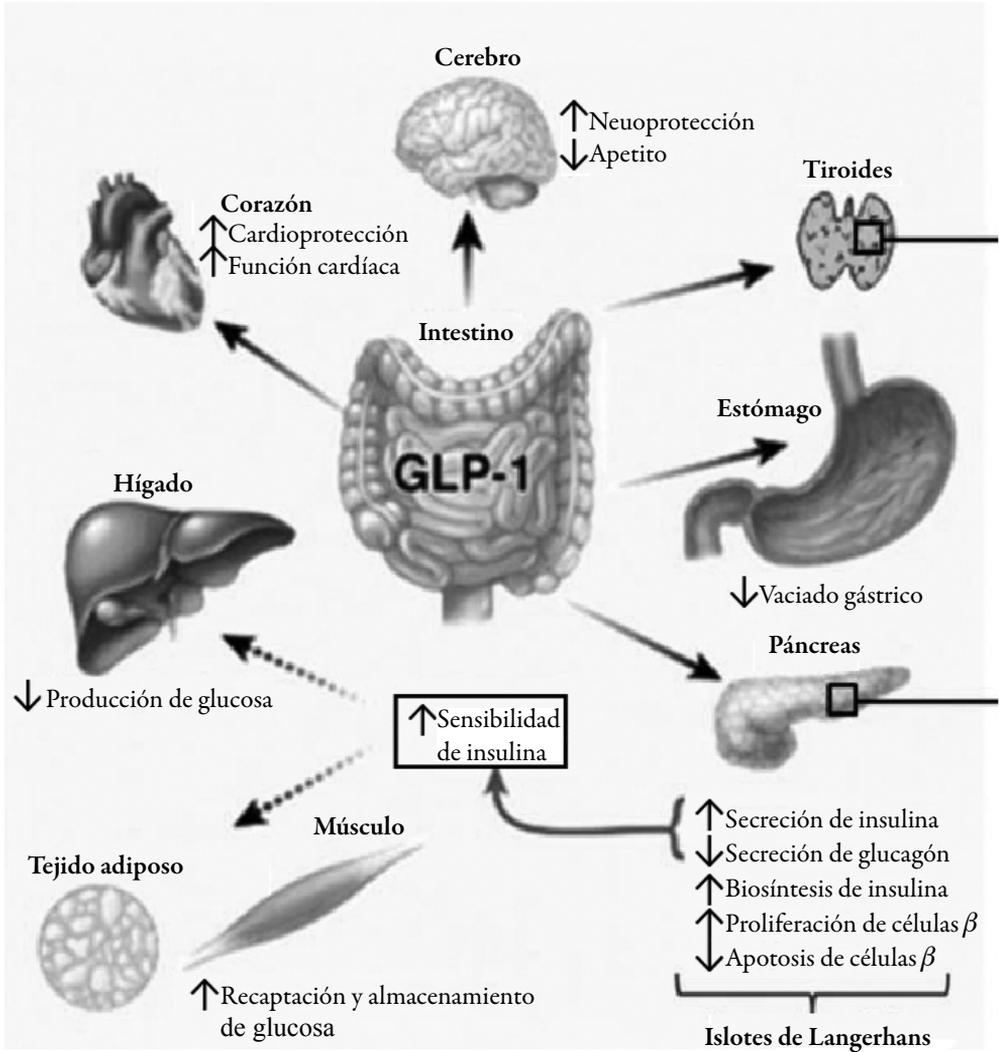


Figura 20. Mecanismo de acción de la liraglutida. Modificado de [47].

Rol de la liraglutida hacia la leptina

Existe una interacción entre la leptina y el GLP-1 en experimentos en roedores, en los cuales se observa que las dosis subumbrales de leptina aumentaron la capacidad de inhibición de la ingesta de GLP-1 [64]. Además, los agonistas de los receptores de GLP-1 pueden reintroducir la sensibilidad leptina en animales obesos [65,66]. Al igual que en los animales, los humanos obesos presentan altos niveles de leptina circulante, pero son resistentes a la leptina y, por lo tanto, no responden apropiadamente a esta señal para reducir la ingesta energética. Durante la pérdida de peso, una disminución en los niveles plasmáticos de leptina que resulta de la disminución de la masa grasa produce una respuesta de rebote que favorece el aumento de la ingesta de alimentos [67]. Estudios recientes indican que el péptido tipo glucagón (GLP)-1 inhibe el apetito, en parte mediante la regulación de los receptores de leptina solubles. Por lo tanto, durante el mantenimiento de la pérdida de peso, la administración del agonista del receptor de GLP-1 (GLP-1RA) puede inhibir los aumentos inducidos por la pérdida de peso en los receptores de leptina solubles, preservando así los niveles de leptina libre y previniendo la recuperación de peso [68].

Hiperleptinemia

En los animales se ha observado cómo en aquellos en los que se presentan defectos en la vía de señalización de la leptina, bien sea porque no producen hormona funcional (ratones ob/ob) [48], o bien porque expresan formas defectivas (ratas fa/fa), o porque no expresan su receptor (ratones db/db), se observan hiperfagia y obesidad masiva de aparición temprana, además de padecer diabetes, hipotermia e infertilidad. En los humanos, sin embargo, lo habitual es que en los individuos obesos se presenten niveles más elevados de leptina circulante, ya que tienen más tejido adiposo y desarrollan una resistencia a los efectos de saciedad de la leptina, lo cual resulta paradójico, pues a pesar de que los sujetos obesos presentan niveles de leptina elevados, el suministro de la misma no les produce una sustancial pérdida de peso, lo que se puede adjudicar al desarrollo de la “leptino-resistencia”. Esta resistencia podría deberse a defectos en el sistema que la transporta al SNC, o bien en las vías de transducción posreceptor de la leptina [49].

La obesidad, como un estado hiperleptinéxico, se considera cada vez más un estado proinflamatorio crónico, asociado con la infiltración progresiva del tejido adiposo por los macrófagos que segregan citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) que, a su vez, estimulan a los adipocitos para secretar más la leptina y citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α ; los niveles de leptina se asocian así a varias citoquinas proinflamatorias (figura 21).

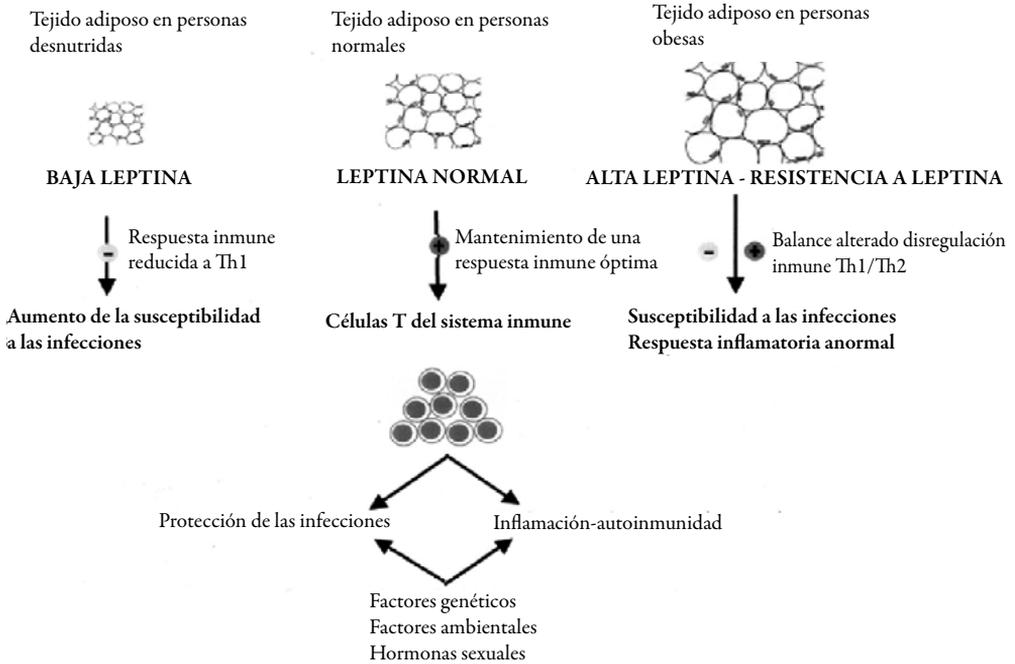


Figura 21. Posible modelo de acción de la leptina sobre la susceptibilidad a la infección y la autoinmunidad que necesita ser investigado más a fondo. En los individuos subnutridos (izquierda), la baja masa de adipocitos causa una reducción de la leptina sérica y el consiguiente deterioro de la respuesta inmunitaria Th1. En los individuos obesos no deficientes en leptina (derecha), los niveles altos de leptina reflejan la resistencia a la leptina y la regulación negativa de ObR. Esto podría conducir a la disregulación inmune y la alteración en el equilibrio Th1/Th2. En individuos normales (medio), la presencia de leptina sostiene y regula una respuesta inmune óptima. Modificado de [69].

Recientes informes clínicos sobre pacientes con enfermedades autoinmunes (es decir, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, tiroiditis y lupus eritematoso sistémico), demuestran que los altos niveles séricos de leptina pueden ser un factor contribuyente o un marcador de la actividad de la enfermedad [69].

Qué causa la resistencia a la leptina

Existen múltiples factores que pueden causar resistencia a la leptina, incluyendo consistentemente altos niveles de leptina endógena o la ingesta de ciertos componentes de la dieta, como la fructosa y las grasas saturadas. Por lo tanto, la aplicación de la leptina exógena adicional (metreleptina) no hace nada para ayudar a estos pacientes; en cambio, lo que se debe hacer es que sean más sensibles a la leptina. Es un problema que no es fácil de resolver, y los investigadores no han tenido mucho éxito hasta el momento.

De acuerdo con el doctor Stephan J. Guyenet, quien es especialista en neurobiología de la obesidad y creador de la página web “Whole Health Source”, se han identificado tres causas desencadenantes de aquello que causa la resistencia a la leptina [70, 71].

- Inflamación: la señalización inflamatoria en el hipotálamo probablemente sea una causa importante de resistencia a la leptina en los animales y los seres humanos [72].
- Ácidos grasos libres: niveles elevados de ácidos grasos libres en el torrente sanguíneo pueden aumentar sus metabolitos en el cerebro e interferir con la señalización de la leptina.
- Presentar altos niveles de leptina: estos parecen ser, en primer lugar, la causa de la resistencia a la leptina.

De hecho, en un trabajo reciente se reportó que la leptina estimuló la secreción de α -MSH e inhibió la secreción de NPY/AgRP de una manera dependiente de la dosis. Por el contrario, la leptina no moduló la secreción de péptidos de melanocortina en ratones obesos (DIO) [73].

Esta resistencia a la leptina también ha sido demostrada por otros [74]. Aquí, se muestra específicamente la resistencia a la leptina en las neuronas arqueadas en ratones DIO. Mientras que la expresión de c-Fos es inducida en neuronas arqueadas de ratones control y DIO-R después del tratamiento con leptina (presumiblemente debido a la activación de neuronas POMC [58], el tratamiento con leptina no altera la expresión de c-Fos en neuronas arqueadas de ratones DIO. La vía de transducción de señales mejor definida para la leptina es la vía Janus quinasa-STAT3. Se cree que es esencial para mediar los efectos de la leptina sobre la regulación energética homeostática [75].

Por otra parte, dado que el hipotálamo media la acción antiobesidad de la leptina, una propuesta que explica la resistencia se basa en una disminución en el transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica. Además, un estudio más reciente ha demostrado que el deterioro de dicha barrera también puede atribuirse a niveles plasmáticos más altos de citoquinas y ácidos grasos en los sujetos obesos.

Curiosamente, la inflamación hipotalámica también emerge como un mecanismo clave para el desarrollo de resistencia a la leptina, ya que puede ser responsable de los cambios estructurales que conducen a circuitos ineficientes en el control de la ingesta de alimentos. Como respuesta temprana a la OID, las células gliales reactivas son capaces de proliferar y adquirir un estado proinflamatorio, incluso unos días antes de la detección de alteraciones significativas en el peso corporal. Esta respuesta inflamatoria temprana es neuroprotectora. Sin embargo, el siguiente estado inflamatorio crónico es responsable

de las alteraciones sinápticas en el hipotálamo que están conectadas a la pérdida de respuesta a la leptina [76].

Lo que la ciencia sabe acerca revertir la resistencia a la leptina

Si una persona tiene una gran cantidad de grasa corporal, especialmente en el área abdominal, entonces es casi seguro que es leptino-resistente. Por lo tanto, una clave para revertir la resistencia a la leptina es la reducción de la obesidad inducida por la dieta. Hay varias cosas que puede realizar:

- Evitar los alimentos procesados: los alimentos altamente procesados pueden poner en peligro la integridad del intestino y llevar a la inflamación intestinal [77].
- Comer fibra soluble: la fibra soluble puede ayudar a mejorar la salud intestinal y proteger contra la obesidad [78].
- Ejercicio: la actividad física puede ayudar a revertir la resistencia a la leptina [79].
- Sueño: la falta de sueño se ha implicado en problemas con la leptina [80].
- Bajar sus niveles de triglicéridos: tener triglicéridos altos en la sangre puede prevenir el transporte de leptina de la sangre al cerebro [81]. La mejor manera de reducir los triglicéridos es reducir la ingesta de hidratos de carbono [82].
- Comer proteínas: comer gran cantidad de proteínas puede causar pérdida de peso automática. Existen muchas razones para ello, una puede ser la mejora en la sensibilidad a la leptina [83].

A nivel molecular se busca directamente la activación de POMC. Los fármacos más sensibles a la leptina en las regiones blanco median directamente los efectos de la leptina sobre las neuronas POMC. Al activarse la terapia génica central POMC, puede superar la resistencia a la leptina central en que α -MSH, el producto del POMC, puede suprimir eficazmente el apetito, promover el gasto energético y disminuir el peso corporal, lo que hace a las neuronas POMC ser importantes regiones diana de fármacos útiles. Sin embargo, pocos estudios han demostrado que la acción directa de la leptina sobre las neuronas POMC no reduce la ingesta de alimentos, pero es suficiente para estabilizar el nivel de glucosa en ratones que carecen de los receptores cortos de leptina o LEPRs [84]. Otros estudios demostraron que la leptina y la insulina actúan sinérgicamente en las neuronas POMC hipotalámicas a fin de promover que el tejido adiposo blanco se convierta marrón, y el gasto energético para disminuir la adiposidad. Por lo cual, los autores sugieren que el compromiso de la insulina y la leptina en respuesta a las neuronas POMC podrían permitir una respuesta gradual a la melanocortina en el propósito de regular los almacenes de grasa [85].

Otra estrategia molecular que se propone es atenuar el estrés del retículo endoplásmico. El laboratorio de Umut Ozcan estudia el retículo endoplásmico (RE), un elemento celular que ayuda a hacer, procesar y doblar las proteínas en sus formas correctas. Varias enfermedades metabólicas, incluyendo la diabetes y la obesidad, se asocian con los cambios perjudiciales de la RE denominados “estrés RE” [86]. Dado que el estrés del RE en el cerebro también se ha demostrado que causa resistencia a la leptina, los investigadores propusieron la hipótesis según la cual podrían mejorar la sensibilidad a la leptina mediante la reducción de estrés RE y mejorar la función de RE. La mayoría de los fármacos en uso hoy en día son pequeñas moléculas; así, si se encontrará una molécula para mejorar la sensibilidad a la leptina, sería un paso importante hacia la búsqueda de un fármaco contra la obesidad [84].

Se han desarrollado otras terapias para la resistencia a la leptina en algunos estudios específicos. Aubert *et al.* [87] informaron que la metformina presenta efectos anorexígenos *in vivo* después de la modulación de su administración, por el nivel del gen ObRb hipotalámico, que aumenta secuencialmente la sensibilidad central a la leptina. Hay que recordar que la metformina es un agente antidiabético que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, la reducción de la glucosa plasmática basal y posprandial. Hoy en día es una alternativa como un fármaco antiobesidad [54]. Este fármaco se ha propuesto como mecanismo para reducir el peso corporal utilizando ratas, con un modelo de obesidad inducida por la dieta de mejorar la sensibilidad a leptina en el hipotálamo, por ende mejora notablemente su acción anorexigénica [88]. Este agente antihiperглиcémico disminuye la producción de glucosa hepática, la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina al incrementar la captación de glucosa periférica y su utilización.

Además, la metformina es capaz de reducir la acumulación intracelular de lípidos durante adipogénesis utilizando el modelo *in vitro* de células 3T3-L1 [89].

Tratamiento de la obesidad en los niños

El tratamiento de la obesidad en los niños se basa, en gran parte, en los mismos principios que el tratamiento de la obesidad en adultos, mediante la combinación de una dieta de calorías controladas con ejercicio regular.

La cantidad de calorías que un niño debe comer cada día depende de su edad y altura. El médico de cabecera debe ser capaz de aconsejar sobre un límite diario recomendado.

Los niños idealmente deben hacer al menos 60 minutos (una hora) de ejercicio de intensidad moderada o mayor en un día, como, por ejemplo, correr, jugar al fútbol o baloncesto. La actividad puede ser una sesión de 60 minutos, o varias sesiones de una

duración de 10 minutos o más. Los niños que ya presenten sobrepeso pueden tener que hacer algo más de 60 minutos de actividad física al día.

Deben restringir las actividades sedentarias, tales como ver la televisión o jugar juegos de ordenador, a menos de dos horas al día (14 horas a la semana).

Es importante animar a sus hijos a aumentar sus niveles de actividad física y asegurarse de que siguen ejercitándose con regularidad. Incluso, si ellos no pierden peso inmediatamente, hay muchos otros beneficios para la salud que se pueden obtener a partir del ejercicio regular, como un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Un niño puede ser referido a un especialista en el tratamiento de la obesidad infantil en caso de desarrollar una complicación relacionada con la obesidad, presentar una dificultad de aprendizaje, o si se cree que una condición médica subyacente está causando la obesidad. El tratamiento y el apoyo que se le ofrecerá al niño dependerán de sus necesidades y requerimientos específicos.

El uso de medicamentos para el tratamiento de la obesidad en los niños no se recomienda, por lo general, para menores de 12 años. Orlistat solo se recomienda para niños en circunstancias excepcionales, como, por ejemplo, si un niño está severamente obeso y tiene una complicación relacionada con la obesidad, tal como un problema con sus huesos o articulaciones, o apnea del sueño.

En los casos en que el orlistat se prescribe para el tratamiento de un niño con obesidad, este será supervisado de cerca por un pediatra especialista con experiencia en el tratamiento de niños con el medicamento, quien además debe trabajar como parte de un equipo multidisciplinario.

La cirugía, generalmente, no se recomienda para el tratamiento de niños o jóvenes con obesidad, a menos que existan circunstancias excepcionales, como, por ejemplo, si un niño está severamente obeso y como resultado tiene serias complicaciones [90].

Orlistat

Es un fármaco diseñado para tratar la obesidad y su función primaria es la de prevenir la absorción de grasas de la dieta humana, por lo cual reduce la ingesta calórica. Se piensa para el uso en conjunto con una dieta reducida en calorías supervisada por el médico. Es un derivado de la lipstatina, un potente inhibidor natural de las lipasas pancreáticas aislada de la bacteria *Streptomycesoxy tricini*. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la lipasa pancreática, una enzima clave en la hidrólisis de los triglicéridos de los alimentos, de manera que libera ácidos grasos y monoglicéridos, los cuales son absorbidos luego mediante la mucosa intestinal (figura 22).

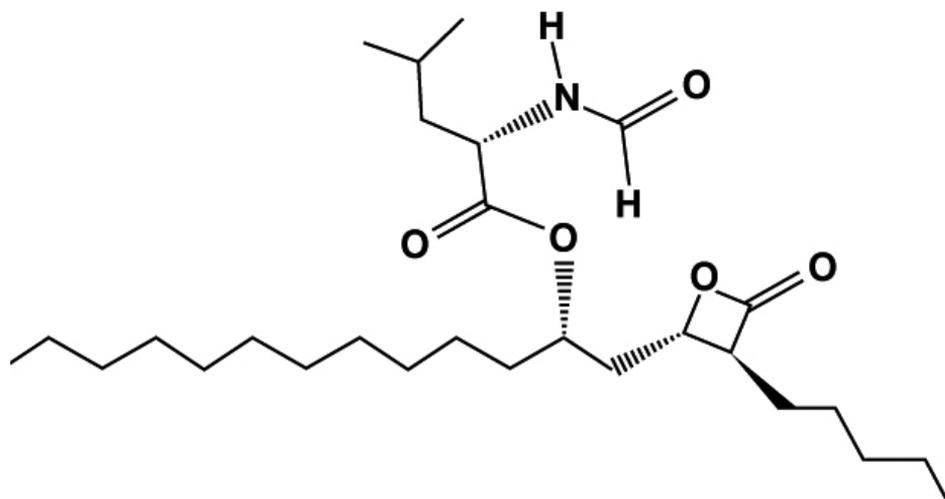


Figura 22. Estructura y nombre químico del orlistat: ácido(S)-2-formylamino-4-methyl-pentanoico-dodecil (S)-1-[[(2S, 3S)-3-hexil-4-oxo-2-oxetanil] metil]éster.

El mecanismo de acción de este fármaco se presentó en trabajos anteriores [44].

Rol del orlistat hacia la leptina

Los efectos que puede presentar el orlistat hacia la leptina son contradictorios, ya que mientras unos estudios realizados en 34 pacientes no diabéticos obesos revelaron que una dosis de orlistat de 120 mg no causó cambios en los niveles de leptina sérica posprandial, en este estudio se administró una dosis única antes de una comida mixta estándar de 600 kcal que contenía 60% de carbohidratos, 25% de lípidos y 15% de proteína [91]. Este resultado es coherente con otro realizado en condiciones similares con 21 pacientes obesos, en los cuales, de forma similar, los pacientes que consumieron orlistat tres veces al día durante 12 semanas y recibieron tratamiento dietético, los niveles séricos de leptina en el grupo obeso fueron más altos que en el grupo control, lo cual presupone que estos resultados muestran que orlistat no tiene efecto sobre el peso corporal en sujetos obesos [92].

Sin embargo, en otra investigación realizada con 40 pacientes con las características clínicas del síndrome metabólico, la cual buscaba evaluar el impacto del tratamiento con orlistat 120 mg tres veces al día sobre los niveles séricos de leptina, pérdida de peso, control glucémico y factores de riesgo cardiovascular implicados en el síndrome metabólico, encontró que el orlistat mejora de manera beneficiosa la pérdida de peso, lo que contribuye a una disminución de la leptina sérica, el nivel de resistencia a la insulina y los factores de riesgo cardiovascular en ambos grupos. Un efecto pleotrópico

(condición en la cual un gen tiene efectos múltiples en la vida de un organismo [93]) beneficioso adicional de orlistat, se podría proponer como una reducción de los niveles plasmáticos de leptina y lípidos [94].

Estos tres resultados muestran cómo, a no ser por algo particular, el efecto que presenta el orlistat sobre la leptina endógena es poco, ya que si se revisan los mecanismos de acción de cada uno de ellos, son muy distintos. Esto en razón a que, mientras el orlistat disminuye la absorción de lípidos —como se explicó anteriormente—, la leptina produce efectos estimulatorios sobre el gasto energético [95].

Biomarcador que predispone en niños y adolescentes a la obesidad adulta

La obesidad infantil es una condición médica grave asociada con comorbilidades importantes durante la infancia y la edad adulta. Cuando la FDA aprueba un medicamento para una indicación específica en los adultos, la edad mínima para el uso autorizado se fija, generalmente, a los 16 años. En la actualidad, solo un agente (orlistat) tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de la obesidad entre los adolescentes de edad 12-16 años; no hay medicamentos para la pérdida de peso aprobados para su uso en niños menores de 12 años.

Por ello, el descubrimiento de la leptina se ha recibido con una gran expectativa como una potencial terapia antiobesidad, debido a su capacidad de revertir el exceso de adiposidad en modelos animales (roedores) caracterizados por una deficiencia de la hormona. De hecho, la leptina reduce dramáticamente la grasa corporal, suprime los comportamientos apetitivos y mejora otras anomalías sensibles a leptina endócrinas y metabólicas en niños y adultos con deficiencia congénita de la hormona. Ensayos clínicos abiertos en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia de leptina debida a las lipodistrofias congénitas, también demostraron mejoras a largo plazo en el metabolismo, así como en los ensayos controlados con placebo en mujeres insuficientes de leptina con amenorrea hipotalámica. Sin embargo, estudios llevados a cabo en adultos no deficientes de leptina, han encontrado relativamente pocos efectos sobre el peso corporal, lo que limita la utilidad de esta hormona como un medicamento contra la obesidad en aquellos pacientes que no presentan insuficiencia de leptina. Por otra parte, en los adultos que han padecido una reducción sustancial de peso, existen evidencias que sugieren cómo el tratamiento con leptina restaura las concentraciones séricas de esta hormona a valores de prepérdida de peso, ya que puede revertir las sutiles adaptaciones musculares, neuroendocrinas y autonómicas al estado de reducción de peso, lo que puede predisponer a tales individuos a recuperar su peso perdido [96]. Por otra parte, no se han hecho ensayos del efecto de la leptina en niños no deficientes de la hormona durante la reducción de peso o en un estado de reducción de peso [97].

Es interesante observar que las hormonas leptina e insulina actúan como señales adipostáticas [98]. La cantidad de leptina e insulina en la sangre correlaciona con la adiposidad. Estas hormonas regulan la ingesta alimentaria y el balance energético. Es así que los estudios demuestran cómo la leptina e insulina inyectadas exógenamente causan una reducción considerable de la ingesta. Además, leptina e insulina presentan efectos aditivos (sinergismo) cuando se administran de manera simultánea [99]. De hecho, se ha observado que la administración exógena de leptina a pacientes con lipodistrofia congénita o ausencia de tejido adiposo focal o generalizada y resistencia a insulina, decrece la resistencia a la insulina, suprime la gluconeogénesis hepática, mejora la hiperlipidemia y revierte la esteatosis hepática o hígado graso. Los niveles de insulina reflejan la interacción de los procesos metabólicos en curso y la adiposidad corporal, mientras que los niveles de leptina reflejan la actividad de las células adiposas de manera más directa. Otra diferencia es que la secreción de insulina refleja la cantidad de tejido adiposo blanco, mientras que la secreción de leptina refleja la masa grasa total, grasa subcutánea. Esto es potencialmente muy importante con respecto al mensaje transmitido al cerebro, ya que la grasa visceral conlleva un mayor riesgo de complicaciones metabólicas asociado con la obesidad que la grasa subcutánea. La grasa visceral elevada está vinculada con una mayor incidencia de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 mellitus, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer. Por lo tanto, mientras los niveles circulantes de leptina e insulina transmiten información específica de la distribución de la grasa, la combinación de los dos transmite información sobre la masa grasa del cuerpo [100].

Leptina y su relación con el desarrollo del síndrome metabólico en niños obesos

El síndrome metabólico se caracteriza por una agrupación de alteraciones metabólicas, las cuales tienden a incrementar las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. Las cinco características generalmente aceptadas del síndrome metabólico son: obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia (incluido aumento de los triglicéridos y disminución de HDL, lipoproteínas de alta densidad o colesterol bueno), deterioro de la tolerancia a la glucosa e hipertensión. Entre los niños y adolescentes, el síndrome metabólico se asocia con el riesgo subsiguiente de la diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta [101].

Es interesante tener en cuenta un trabajo reciente en el cual se realizó un estudio exhaustivo con 120 niños con índice de masa corporal (IMC) mayor al equivalente a 30 kg/m² para un adulto. A los pacientes se les asignó al azar una dieta baja en carbohidratos (L-CHO), o una dieta baja en grasas (L-F) (n = 60 para ambos grupos), durante 2 meses. Un total de 53 sujetos (88,3%), con una dieta baja en carbohidratos, y 45 (75%) con una dieta baja en grasa completaron el estudio.

Las medidas antropométricas y los niveles de leptina se midieron antes y después de la intervención.

En este trabajo se menciona también el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF21). FGF21 es un producto de tejido hepático y adiposo con papeles importantes en la ingesta de alimentos y el gasto de energía [102]. FGF21 media la respuesta metabólica a la inanición [103], mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye las concentraciones de triglicéridos, y mejora la hiperglucemia y la hiperlipidemia asociada a la obesidad.

El FGF 21 se propone como un mediador de la regulación de la glucosa y glucagón, del metabolismo de los lípidos y es un predictor independiente de síndrome metabólico en adultos, pero no en los niños [104].

En la metodología utilizada en este trabajo, los participantes fueron niños de 6 a 12 años de edad reclutados de las escuelas secundarias de León, en la región central de México. Los participantes no tenían evidencia clínica de hipotiroidismo, infecciones crónicas, congénitas o enfermedades metabólicas. Los niños tenían una edad media de $9,8 \pm 1,6$ años, y un IMC medio de $28,1 \pm 3,6$ kg/m². Su consumo en la dieta basal fue el siguiente: kilocalorías 2161 ± 606 , lípidos $31,6 \pm 6,3\%$, y carbohidratos $54,1 \pm 7,4\%$.

En dos meses de seguimiento se completó con 53 (88,3%) de los sujetos de la dieta con L-CHO, y 45 (75%) con la dieta L-F. Los niños disminuyeron su ingesta calórica total en una media de 2436 kJ/día (582 kcal) después de ocho semanas. El grupo de la dieta L-CHO disminuyó 2,554 kJ/día (616 kcal).

En este trabajo resulta muy interesante observar que se hizo una comparación de los cambios entre las dos intervenciones dietéticas. Los niveles totales de colesterol-LDL disminuyeron de manera significativa con la dieta L-F. Al utilizar el procedimiento de regresión múltiple, se encontró cómo, antes de la dieta, FGF21 se asoció positivamente con colesterol total, triglicéridos e IMC. Después de que las dietas L-CHO y L-F FGF21 permanecieron asociadas solo con los niveles de triglicéridos [105].

Para el estudio basal, el único factor asociado con la leptina fue el IMC. Después del tratamiento dietético con las dietas L-CHO y L-F, la asociación con el IMC siguió siendo significativa.

Los investigadores concluyeron, entre otras cosas, que los resultados indican cómo el comportamiento de la alimentación en niños se modifica favorablemente con ambas dietas. Se encontró que la leptina disminuye con ambas dietas, y esta hormona se asoció positivamente con el IMC. La liberación de leptina depende, tanto de la masa adiposa, como del flujo de nutrientes, representado, principalmente, por las hexosaminas en el adipocito.

Los niveles de insulina muestran una tendencia a una disminución que no es significativa. En los adultos, la restricción de alimentos a corto plazo induce una disminución de los niveles de insulina [106]. En los niños, una disminución significativa de la insulina se ha reportado con solo seis meses y 16 semanas de dieta [107]. Sin embargo, en los niños la disminución de la insulina se puede observar después de dos semanas de dieta y actividad física [107]. Este hallazgo puede indicar cómo, en los niños, la leptina es más sensible a la restricción calórica que los niveles de insulina [105].

Leptina y actividad física en el desarrollo de la obesidad infantil

Evidencia de estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado que la actividad física regular ofrece protección contra el desarrollo y el progreso de numerosas enfermedades crónicas (tales como enfermedades coronarias, hipertensión, obesidad y diabetes tipo 2, entre otras), siendo por lo tanto un componente importante para un estilo de vida saludable. Se han realizado estudios con el fin de verificar los efectos del ejercicio aeróbico agudo y crónico moderadamente prolongado en las concentraciones de leptina, así como la determinación de la influencia o no de otras variables. De hecho, un artículo en el cual se realizó una revisión de la literatura reciente, buscó relacionar los efectos de la actividad física con variables metabólicas importantes desencadenantes de la obesidad infantil.

Las bases de datos utilizadas para esta revisión fueron PubMed/MEDLINE y Web of Science. Los descriptores aplicados fueron: obesidad, obesidad infantil, obesidad infantil, ejercicio y actividad física. La búsqueda electrónica se basa en los estudios publicados desde abril del 2010 a diciembre del 2013. Los estudios consideraron una población pediátrica alrededor de los 12 años de edad, y se buscó en esta investigación asociar los efectos del ejercicio físico en las variables metabólicas asociadas a la obesidad infantil.

Los principales efectos fisiológicos y metabólicos que resultan del ejercicio, tanto agudo, como crónico, en general, son: aumento de la masa del músculo-esquelético, la fuerza y la propiocepción de ganancia, la disminución de las reservas de grasa, aumento del gasto calórico, el aumento de la tasa metabólica en reposo, el aumento de la tolerancia a la glucosa a utilizar como sustrato de energía, mejora de la sensibilidad a la insulina y disminución de estado inflamatorio, entre otros. Las actividades de ocio de intensidad moderada practicadas por diversión durante 12 semanas fueron eficaces en la atenuación de la dislipidemia y los factores hemodinámicos asociados con el empeoramiento del estado de salud de los niños obesos, con un índice de masa corporal promedio (IMC) de 40 kg/m².

En un estudio llevado a cabo por Escalante *et al.* [108], se informó que la actividad física puede reducir las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un 35%, y los

triglicéridos en un 40%, así como aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en hasta el 25%. Por lo tanto, la actividad física se considera por muchos autores como la principal herramienta para atenuar el daño asociado con la obesidad infantil.

Por otro lado, se evaluó la asociación entre la leptina sérica y el nivel de actividad física en 59 escolares obesos. Chicos que pasaron por lo menos dos horas al día en la actividad física se consideraron activos. Se concluyó que entre los estudiantes activos, la leptina en suero fue tres veces menor que entre los sedentarios, lo que sugiere una mejora en la sensibilidad a la acción de la leptina en los niños activos [109].

En otro estudio de tipo prospectivo y aleatorizado realizado previamente, se investigaron los efectos del ejercicio sobre los perfiles séricos de leptina, insulina, cortisol y lípidos en niños obesos, de entre 10 y 12 años, con la obesidad definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m². Los niños se distribuyeron aleatoriamente en un grupo de ejercicio y un grupo control sin ejercicios. Un total de 40 niños obesos fueron incluidos en el estudio: 20 en el grupo de ejercicio y 20 en el grupo de control o con falta de ejercicio. El diseño consistió en que los que están en el grupo de actividad física realizaron ejercicios conjuntos de tres días a la semana durante 12 semanas. En cada sesión de entrenamiento, aquellos en el grupo de actividad física realizaron ejercicios de calentamiento durante cinco a 10 min, seguido por ejercicios de caminar-trotar entre 20 a 45 minutos, con una reserva en el ritmo cardiaco de 60-65% y, finalmente, ejercicios de relajación durante cinco a 10 minutos.

En los resultados se pudo observar que hubo disminuciones significativas después de 12 semanas en el grupo de ejercicio, en comparación con los valores basales para leptina, cortisol y niveles de insulina, mientras que en el grupo de control no fueron significativos los incrementos en los niveles de leptina y cortisol durante el periodo de estudio. Las diferencias estadísticamente significativas se observaron también en los niveles de lípidos, en comparación con la línea base después de 12 semanas de actividad física.

Los hallazgos del presente estudio y de otros publicados anteriormente muestran que los niveles de leptina disminuyen como resultado de la reducción de la masa de tejido adiposo, debido al ejercicio crónico. Por otra parte, la actividad física aumenta la captación de glucosa por células musculares y, por lo tanto, aumenta la oxidación de la glucosa [110].

También se deben realizar ejercicios en los que predominen las características aeróbicas. A diferencia de los adultos, que pueden soportar periodos de ejercicio continuo en un ciclo ergómetro (máquina de ciclismo fija utilizada en pruebas de acondicionamiento físico para estimar la intensidad del ejercicio), los niños no toleran bien este tipo de prescripción.

Debido a esto, es interesante fomentar la práctica de actividades recreativas y deportivas que implican una mayor cantidad de masa corporal, tales como el fútbol, futsal, baloncesto, balonmano y waterpolo. La natación y las actividades con patines de ruedas suelen representar actividades bien toleradas, también interesantes para aumentar el gasto energético y mejorar la capacidad aeróbica [111].

CONCLUSIONES

Se realizó una revisión sistemática y exhaustiva del rol que presenta el estudio y el entendimiento de la leptina en la regulación homeostática de la ingesta y el peso corporal en los sujetos delgados y obesos. Asimismo, el papel que desempeña esta hormona en los mecanismos antiobesidad de los nuevos medicamentos, en las enfermedades que afectan al sistema músculo-esquelético y en la obesidad infantil. Se indicaron los mecanismos de resistencia a la leptina y cómo se revierte desde el punto de vista molecular, y empleando dietas proleptina que sensibilizan la disfunción de esta hormona adipos-tática, así como a partir de la actividad física y la regulación del ciclo sueño-vigilia. Este artículo es una actualización y un aporte importante para el campo de la Farmacología, la Fisioterapia y las demás ciencias aplicadas de la salud.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo contó con el apoyo de la Vicerrectoría de Investigaciones del Programa de Fisioterapia de la Universidad Manuela Beltrán. El diseño y optimización molecular de los fármacos mostrados en este trabajo se llevaron a cabo por medio de los programas: MDL ISIS Draw v 2.5, HyperChem.v 8.03, y Mercury v 2.3.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no declara conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. M. Ng, Ch. J.L. Murray, "Nearly one-third of the world's population is obese or overweight, new data show", Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) at the University of Washington, Seattle, USA, 2014.
2. The GBD 2015 Obesity Collaborators, Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years, *The New England Journal of Medicine*, 1-15 (2017).

3. C.F. Fernández, El 30 por ciento de la población mundial tiene exceso de peso, *El Tiempo*, Bogotá-Colombia, 2017.
4. WHO, Prevalence of overweight & obesity map. En: "Stop the global epidemic of chronic disease", edit. por World Health Organization, Geneva, 2010.
5. J. Rivera-Dommarco, J.P. Gutiérrez, T. Shamah-Levy, S. Villalpando-Hernández, A. Franco, L. Cuevas-Nasu, *et al.*, "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales", Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México, 2012.
6. S.D. Stovitz, P.J. Hannan, L.A. Lytle, E.W. Demerath, M.A. Pereira, J.H. Himes, Child height and the risk of young-adult obesity, *American Journal of Preventive Medicine*, **38** (1), 74 (2010).
7. A. Anandacoomarasamy, I. Caterson, P. Sambrook, M. Fransen, L. March, The impact of obesity on the musculoskeletal system, *Int. J. Obes. (Lond)*, **32**(2), 211-222 (2008).
8. A. Anandacoomarasamy, M. Fransen, L. March, Obesity and the musculoskeletal system, *Curr. Opin. Rheumatol.*, **21**(1), 71-77 (2009).
9. G. Espejo, Minsalud reveló preocupante panorama por obesidad y sobrepeso en Colombia, *El Espectador*, Bogotá-Colombia, 2015.
10. OMS (Organización Mundial de la Salud), "Datos y cifras sobre obesidad infantil", OMS, Ginebra, Suiza, 2016.
11. M.K. Badman, J.S. Flier, The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars, *Science*, **307**(5717), 1909-1914 (2005).
12. R.F. Witkamp, Current and future drug targets in weight management, *Pharmaceutical Research*, **28**(8), 1792-1818 (2010).
13. C.P. Cannon, A. Kumar, Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options, *Clin. Cornerstone*, **9**(4), 55-68, discussion 69-71 (2009); Y. Wang, M.A. Beydoun, The obesity epidemic in the United States-gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis, *Epidemiol. Rev.*, **29**, 6-28 (2007).
14. J.D. Roth, B.L. Roland, R.L. Cole, J.L. Trevaskis, C. Weyer, J.E. Koda, *et al.*, Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**(20), 7257-7262 (2008).

15. O. Chaudhri, C. Small, S. Bloom, Gastrointestinal hormones regulating appetite, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.*, **361**(1471), 1187-1209 (2006).
16. J.H. Yu, M.S. Kim, Molecular mechanisms of appetite regulation, *Diabetes Metab. J.*, **36**(6), 391-398 (2012).
17. E. Maratos-Flier, J.S. Flier, What fuels fat., *Sci. Am.*, **297**(3), 72-81 (2007).
18. V. Salem, S.R. Bloom, Approaches to the pharmacological treatment of obesity, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, **3**(1), 73-88 (2010).
19. J. Gibbs, R.C. Young, G.P. Smith, Cholecystokinin decreases food intake in rats, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, **84**(3), 488-495 (1973).
20. M. Londoño, L.A. Tellez, R. Gutiérrez, Physiological low doses of leptin and cholecystokinin induces body weight-loss in juvenile and lean, but not in adult-obese rats, *Letters in Peptide Science*, **18**(1), 77-88 (2012).
21. J.C. Halford, E.J. Boyland, J.E. Blundell, T.C. Kirkham, J.A. Harrold, Pharmacological management of appetite expression in obesity, *Nat. Rev. Endocrinol.*, **6**(5), 255-269 (2010).
22. P.C. Konturek, J.W. Konturek, M. Czesnikiewicz-Guzik, T. Brzozowski, E. Sito, *et al.*, Neuro-hormonal control of food intake: basic mechanisms and clinical implications, *J. Physiol. Pharmacol.*, **56** Suppl 6, 5-25 (2005).
23. Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J.M. Friedman, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*, **372**(6505), 425 (1994).
24. L.A. Campfield, F.J. Smith, Y. Guisez, R. Devos, P. Burn, Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks, *Science*, **269**(5223), 546-549 (1995); J.L. Halaas, K.S. Gajiwala, M. Maffei, S.L.
25. Cohen, B.T. Chait, D. Rabinowitz, *et al.*, Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene, *Science*, **269**(5223), 543-546 (1995); M.A. Pelleymounter, M.J. Cullen, M.B. Baker, R. Hecht, D. Winters, T. Boone, *et al.*, Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice, *Science*, **269**(5223), 540-543 (1995); T.W. Stephens, M. Basinski, P.K. Bristow, J. M. Bue-Valleskey, S.G. Burgett, *et al.*, The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product, *Nature*, **377** (6549), 530-532 (1995); D.S. Weigle, T.R. Bukowski, D.C. Foster, S.

26. Holderman, J.M. Kramer, G. Lasser, *et al.*, Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse, *J. Clin. Invest.*, **96**(4), 2065-2070 (1995).
27. G.J. Morton, D.E. Cummings, D.G. Baskin, G.S. Barsh, M.W. Schwartz, Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature*, **443** (7109), 289-295 (2006).
28. F. Zhang, M.B. Basinski, J.M. Beals, S.L. Briggs, L.M. Churgay, D.K. Clawson, *et al.*, Crystal structure of the obese protein leptin-E100, *Nature*, **387**(6629), 206-209 (1997).
29. M.W. Schwartz, R.J. Seeley, L.A. Campfield, P. Burn, D.G. Baskin, Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus, *J. Clin. Invest.*, **98**(5), 1101-1106 (1996).
30. J.L. Halaas, J.M. Friedman, Leptin and the regulation of body weight in mammals, *Nature*, **395**(6704), 763-770 (1998).
31. M.E. Gearing, The “skinny” on Celastrol, a potential future anti-obesity drug, Science in the News, Blog, 2015, URL: <http://sitn.hms.harvard.edu/flash/2015/the-skinny-on-celastrol-a-potential-future-anti-obesity-drug/>, consultado el 30 de agosto de 2016.
32. S. Cinti, R.D. Matteis, C. Pico, E. Ceresi, A. Obrador, C. Maffeis, *et al.*, Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **24**(6), 789-793 (2000); I. Sobhani, A. Bado, C.
33. Vissuzaine, M. Buyse, S. Kermorgant, J.P. Laigneau, *et al.*, Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach, *Gut*, **47**(2), 178-183 (2000).
34. A. Bado, S. Levasseur, S. Attoub, S. Kermorgant, J.P. Laigneau, M.N. Bortoluzzi, *et al.*, The stomach is a source of leptin, *Nature*, **394**(6695), 790-793 (1998).
35. Anubhuti, S. Arora, Leptin and its metabolic interactions: an update, *Diabetes Obes. Metab.*, **10**(11), 973-993 (2008).
36. U. Meier, A.M. Gressner, Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin, *Clin. Chem.*, **50**(9), 1511 (2004).
37. G. Hervieu, Melanin-concentrating hormone functions in the nervous system: food intake and stress, *Expert Opin. Ther. Targets*, **7**(4), 495-511 (2003).

38. A. Yamanaka, C.T. Beuckmann, J.T. Willie, J. Hara, N. Tsujino, M. Mieda, *et al.*, Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice, *Neuron*, **38**(5), 701-713 (2003).
39. H. Dumond, N. Presle, B. Terlain, D. Mainard, D. Loeuille, P. Netter, *et al.*, Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis, *Arthritis Rheum.*, **48**(11), 3118-3129 (2003).
40. J. Kozakowski, Obesity and musculoskeletal system, *Postępy Nauk Medycznych*, **XXIX**(12), 910 (2016).
41. D. Azamar-Llamas, G. Hernández-Molina, B. Ramos-Avalos, J. Furuzawa-Carballeda, Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis, *Mediators Inflamm.*, **2017**, 5468023 (2017).
42. S. Rossner, M. Hammarstrand, E. Hemmingsson, M. Neovius, K. Johansson, Long-term weight loss and weight-loss maintenance strategies, *Obes. Rev.*, **9**(6), 624-630 (2008); J.M. Jakicic, The effect of physical activity on body weight, *Obesity (Silver Spring)*, **17** Suppl 3, S34-S38 (2009).
43. M. Ravishankar Ram, G. Beena, P. Raganathan, R. Malathi, Analysis of structure, function, and evolutionary origin of the ob gene product-leptin, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **25** (2), 183-188 (2007).
44. K.G. Murphy, S.R. Bloom, Gut hormones and the regulation of energy homeostasis, *Nature*, **444**(7121), 854-859 (2006); M.A. Beydoun, Y. Wang, The obesity epidemic in the United States-gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis, *Epidemiol. Rev.*, **29**, 6-28 (2007).
45. Endocrine Society, "Obesity Experts Recommend Weight Loss Drugs, Surgery as Supplement to Lifestyle Interventions", Washington, DC, 2015.
46. M. Tsai, A. Asakawa, H. Amitani, A. Inui, Stimulation of leptin secretion by insulin, *Indian J. Endocrinol. Metab.*, **16**(Suppl 3), S543-S548 (2012).
47. M.E. Londoño-Lemos, Tratamiento farmacológico contra la obesidad, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **41**(2), 217-261 (2012).
48. Raquel Cristina Lopes Assis Coelho, Anti-Obesity Drugs: A Necessary Part of Treatment, *J. Obes. W.-L. Med.*, **1**:1 (2015).

49. E. Colman, J. Golden, M. Roberts, A. Egan, J. Weaver, C. Rosebraugh, The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management, *N. Engl. J. Med.*, **367**(17), 1577-1579 (2012).
50. M.D. Sarah Goodpastor, "Drug Therapy for Obesity: A "Magic" Little Pill?," American Board of Obesity Medicine, Houston, Texas, 2015.
51. D.L. Coleman, Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice, *Diabetologia*, **14**(3), 141-148 (1978).
52. A. Palou, M.L. Bonet, C. Pico, A.M. Rodriguez, [Nutrigenomics and obesity], *Rev. Med. Univ. Navarra*, **48**(2), 36-48 (2004).
53. L.K. Heisler, M.A. Cowley, T. Kishi, L.H. Tecott, W. Fan, M.J. Low, *et al.*, Central serotonin and melanocortin pathways regulating energy homeostasis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **994**, 169-174 (2003).
54. P. Rogers, P.E. McKibbin, G. Williams, Acute fenfluramine administration reduces neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of the rat: possible implications for the anorectic effect of fenfluramine, *Peptides*, **12**(2), 251-255 (1991).
55. C.M. Brown, D.V. Coscina, Ineffectiveness of hypothalamic serotonin to block neuropeptide Y-induced feeding, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **51**(4), 641-646 (1995).
56. A.S. Garfield, L. K. Heisler, Pharmacological targeting of the serotonergic system for the treatment of obesity, *J. Physiol.*, **587**(Pt 1), 49-60 (2009).
57. F.L. Greenway, G.A. Bray, Combination drugs for treating obesity, *Curr. Diab. Rep.*, **10**(2), 108-115 (2010).
58. R.D. Hurt, D.P. Sachs, E.D. Glover, K.P. Offord, J.A. Johnston, L.C. Dale, *et al.*, A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation, *T. N. Eng. J. Med.*, **337**(17), 1195-1202 (1997).
59. J.S. MacDaniels, T.L. Schwartz, Effectiveness, tolerability and practical application of the newer generation anti-obesity medications, *Drugs Context*, **5**, 212291 (2016).
60. S.L. McElroy, A.I. Guerdjikova, D.D. Kim, C. Burns, R. Harris-Collazo, R. Landbloom, *et al.*, Naltrexone/Bupropion combination therapy in overweight or obese patients with major depressive disorder: results of a pilot study, *Prim. Care Companion CNS Disord.*, **15**(3) (2013).

61. C.F. Elias, C. Aschkenasi, C. Lee, J. Kelly, R.S. Ahima, C. Bjorbaek, *et al.*, Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area, *Neuron*, **23**(4), 775-786 (1999).
62. L. De Marinis, A. Mancini, D. Valle, A. Bianchi, A.M. De Luca, A.M. Fulghesu, *et al.*, Influence of chronic Naltrexone treatment on growth hormone and insulin secretion in obese subjects, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **21**(11), 1076-1081 (1997).
63. D.B. Samadi, All you need to know about Qsymia, Fox News, New York, USA, 2012.
64. R. Eckel, Pharmacotherapy for Obesity: Filling a Therapeutic Gap, *Am. J. Manag. Car.* 2013, URL: <http://www.ajmc.com/conferences/ada-2013/pharmacotherapy-for-obesity-filling-a-therapeutic-gap>, consultado el 30 de agosto de 2016.
65. FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, "FDA briefing document NDA 206231 liraglutide injection 3 mg tablets 10 mg", Food and Drug Administration, Washington, DC, 2014.
66. European Medicines Agency, "Liraglutide (Saxenda) EPAR Product Information", European public assessment reports, London, 2015.
67. D.L. Williams, D.G. Baskin, M.W. Schwartz, Leptin regulation of the anorexic response to glucagon-like peptide-1 receptor stimulation, *Diabetes*, **55**(12), 3387-3393 (2006).
68. C. Clemmensen, J. Chabenne, B. Finan, L. Sullivan, K. Fischer, D. Kuchler, *et al.*, GLP-1/glucagon coagonism restores leptin responsiveness in obese mice chronically maintained on an obesogenic diet, *Diabetes*, **63**(4), 1422-1427 (2014).
69. T.D. Muller, L.M. Sullivan, K. Habegger, C. X. Yi, D. Kabra, E. Grant, *et al.*, Restoration of leptin responsiveness in diet-induced obese mice using an optimized leptin analog in combination with exendin-4 or FGF21, *J. Pept. Sci.*, **18**(6), 383-393 (2012).
70. E.E. Ladenheim, Liraglutide and obesity: a review of the data so far, *Drug Des. Devel. Ther.*, **9**, 1867-1875 (2015).
71. E.W. Iepsen, J. Lundgren, C. Dirksen, J.E. Jensen, O. Pedersen, T. Hansen, *et al.*, Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss, *Int. J. Obes. (Lond)*, **39**(5), 834-841 (2015).

72. S. Moschos, G. Matarese, C.S. Mantzoros, Leptin in immunology, *J. Immunol.*, **174** (6), 3137-3142 (2005).
73. S.J. Guyenet, M.W. Schwartz, Clinical review: Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **97**(3), 745-755 (2012).
74. Ch.-X. Yi, J.P. Thaler, E.A. Schur, S.J. Guyenet, B.H. Hwang, *et al.*, Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans, *J. Clin. Inv.*, **122**(1), 153-162 (2012).
75. J.P. Thaler, S.J. Guyenet, M.D. Dorfman, B.E. Wisse, M.W. Schwartz, Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis?, *Diabetes*, **62**(8), 2629 (2013).
76. P.J. Enriori, A.E. Evans, P. Sinnayah, E.E. Jobst, L. Tonelli-Lemos, S.K. Billes, *et al.*, Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons, *Cell. Metab.*, **5**(3), 181-194 (2007).
77. K. El-Haschimi, D.D. Pierroz, S.M. Hileman, C. Bjorbaek, J.S. Flier, Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity, *J. Clin. Invest.*, **105**(12), 1827-1832 (2000).
78. W.H. Stearns, S.H. Bates, T.A. Dundon, M. Schubert, A.W. Tso, Y. Wang, *et al.*, STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction, *Nature*, **421**(6925), 856-859 (2003).
79. A. Barateiro, I. Mahu, A.I. Domingos, Leptin resistance and the neuro-adipose connection, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **8**, 45 (2017).
80. H. Ghanim, S. Abuayseh, C.L. Sia, K. Korzeniewski, A. Chaudhuri, J.M. Fernandez-Real, *et al.*, Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance, *Diabetes Care*, **32**(12), 2281-2287 (2009).
81. J. Salas-Salvado, X. Farres, X. Luque, S. Narejos, M. Borrell, J. Basora, *et al.*, Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial, *Br. J. Nutr.*, **99**(6), 1380-1387 (2008).
82. J.E. Reseland, S.A. Anderssen, K. Solvoll, I. Hjermann, P. Urdal, I. Holme, *et al.*, Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations, *Am. J. Clin. Nutr.*, **73**(2), 240-245 (2001).

83. K. Spiegel, R. Leproult, M. L'Hermite-Baleriaux, G. Copinschi, P.D. Penev, E. Van Cauter, Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**(11), 5762-5771 (2004).
84. A.B. Coon, W.A. Banks, S.M. Robinson, A. Moinuddin, J.M. Shultz, R. Nakoike, *et al.*, Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier, *Diabetes*, **53**(5), 1253-1260 (2004).
85. N. Iqbal, F.F. Samaha, P. Seshadr, K.L. Chicano, D.A. Daily, J. McGrory, *et al.*, A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity, *N. Eng. J. Med.*, **348**(21), 2074-2081 (2003).
86. D.S. Weigle, P.A. Breen, C.C. Matthys, H.S. Callahan, K.E. Meeuws, V.R. Burden, *et al.*, A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations, *Am. J. Clin. Nutr.*, **82**(1), 41-48 (2005).
87. H. Pan, J. Guo, Z. Su, Advances in understanding the interrelations between leptin resistance and obesity, *Physiol. Behav.*, **130**, 157-169 (2014).
88. G.T. Dodd, S. Decherf, K. Loh, S.E. Simonds, F. Wiede, E. Balland, *et al.*, Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat, *Cell*, **160**(1-2), 88-104 (2015).
89. G. Boden, Endoplasmic reticulum stress: another link between obesity and insulin resistance/inflammation?, *Diabetes*, **58**(3), 518-519 (2009).
90. G. Aubert, V. Mansuy, M.J. Voirol, L. Pellerin, F.P. Pralong, The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression, *Metabolism*, **60**(3), 327-334 (2011).
91. Y.W. Kim, J.Y. Kim, Y.H. Park, S.Y. Park, K.C. Won, K.H. Choi, *et al.*, Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance, *Diabetes*, **55**(3), 716-724 (2006).
92. K.B. Alexandre, A.M. Smit, I.P. Gray, N.J. Crowther, Metformin inhibits intracellular lipid accumulation in the murine pre-adipocyte cell line, 3T3-L1, *Diabetes Obes. Metab.*, **10**(8), 688-690 (2008).
93. National Health Service-NHS, "Treating obesity", London-England, 2016.

94. M. Sahin, N. Tanaci, M. Yucel, M. Kutlu, N.B. Tutuncu, B. Pamuk, *et al.*, Acute effects of orlistat on postprandial serum leptin levels in nondiabetic obese patients, *Minerva Endocrinol.*, **33**(3), 169-173 (2008).
95. Y. Ozkan, S. Aydin, E. Donder, S.S. Koca, B. Ozkan, I. Sahin, Effect of orlistat on the total ghrelin and leptin levels in obese patients, *J. Physiol. Biochem.*, **65**(3), 215-223 (2009).
96. A.R. Barrios, R. Rey, El efecto pleiotrópico es primordial para el beneficio del tratamiento con estatinas, *Rev. Arg. Cardiol.*, **75**(1), 42-47 (2007).
97. D. Dimitrov, H. Bohchelien, L. Koeva, Effect of orlistat on plasma leptin levels and risk factors for the metabolic syndrome, *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, **3**(2), 122-129 (2005).
98. J.W. Yun, Possible anti-obesity therapeutics from nature--a review, *Phytochemistry*, **71**(14-15), 1625-1641 (2010).
99. M. Rosenbaum, R. Goldsmith, D. Bloomfield, A. Magnano, L. Weimer, S. Heymsfield, *et al.*, Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight, *J. Clin. Invest.*, **115**(12), 3579-3586 (2005); M. Rosenbaum, M. Sy, K. Pavlovich, R.L. Leibel, J. Hirsch, Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli, *J. Clin. Invest.*, **118**(7), 2583-2591 (2008); K.M. Baldwin, D.R. Joannisse, F. Haddad, R.L. Goldsmith, D. Gallagher, K.H. Pavlovich, *et al.*, Effects of weight loss and leptin on skeletal muscle in human subjects, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **301**(5), R1259-R1266 (2011).
100. R. Sherafat-Kazemzadeh, S.Z. Yanovski, J.A. Yanovski, Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects, *Int. J. Obes. (Lond)*, **37**(1), 1-15 (2013).
101. D.J. Clegg, S.C. Benoit, R.J. Seeley, S.C. Woods, Insulin and leptin as adiposity signals, *Recent Progress in Hormone Research*, **59**, 267-285 (2004).
102. E.L. Air, S.C. Benoit, D.J. Clegg, R.J. Seeley, S.C. Woods, Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats, *Endocrinology*, **143**(6), 2449-2452 (2002).
103. S.C. Benoit, D.J. Clegg, R.J. Seeley, S.C. Woods, Insulin and leptin as adiposity signals, *Recent Progr. Horm. Res.*, **59**, 267-285 (2004).

104. A. Hamidi, H. Fakhrzadeh, A. Moayyeri, R. Heshmat, P. Ebrahimpour, B. Larijani, Metabolic syndrome and leptin concentrations in obese children, *Indian J. Pediatr.*, **73**(7), 593-596 (2006).
105. D.A. Sarruf, J.P. Thaler, G.J. Morton, J. German, J.D. Fischer, K. Ogimoto, *et al.*, Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats, *Diabetes*, **59**(7), 1817-1824 (2010).
106. T. Inagaki, P. Dutchak, G. Zhao, X. Ding, L. Gautron, V. Parameswara, *et al.*, Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21, *Cell. Metab.*, **5**(6), 415-425 (2007).
107. B.J. Ko, S.M. Kim, K.H. Park, H.S. Park, C.S. Mantzoros, Levels of circulating selenoprotein P, fibroblast growth factor (FGF) 21 and FGF23 in relation to the metabolic syndrome in young children, *Int. J. Obes. (Lond)*, **38**(12), 1497-1502 (2014).
108. L.R. Ibarra-Reynoso, L. Pisarchyk, E.L. Pérez-Luque, M.E. Garay-Sevilla, J. M. Malacara, Dietary restriction in obese children and its relation with eating behavior, fibroblast growth factor 21 and leptin: a prospective clinical intervention study, *Nutr. Metab. (Lond)*, **12**, 31 (2015).
109. A.M. Goss, B.A. Gower, A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes, *J. Nutrition*, **145**(1), 177S-183S (2015).
110. M.L. Armeno, A.G. Krochik, C.S. Mazza, Evaluation of two dietary treatments in obese hyperinsulinemic adolescents, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **24**(9-10), 715-722 (2011).
111. Y. Escalante, J.M. Saavedra, A. García-Hermoso, A.M. Domínguez, Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review, *Prev. Med.*, **54**(5), 293-301 (2012).
112. M. Plonka, A. Toton-Morys, P. Adamski, A. Suder, W. Bielanski, M.J. Dobrzanska, A. Kaminska, B. Piorecka, J. Glodzik, Association of the physical activity with leptin blood serum level, body mass indices and obesity in schoolgirls, *J. Physiol. Pharmacol.*, **62**(6), 647-656 (2011).
113. K. Karacabey, The effect of exercise on leptin, insulin, cortisol and lipid profiles in obese children, *J. Int. Med. Res.*, **37**(5), 1472-1478 (2009).

114. S.T. Paes, J.C. Marins, A.E. Andreazzi, [Metabolic effects of exercise on childhood obesity: a current view], *Rev. Paul. Pediatr.*, **33**(1), 122-129 (2015).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

M.E. Londoño-Lemos, Aproximaciones farmacológicas para el tratamiento de la obesidad, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **46**(1), 71-127 (2017).