



[Inicio](#)  
[Home](#)

[Indice del volumen](#)  
[Volume index](#)

[Comité Editorial](#)  
[Editorial Board](#)

[Comité Científico](#)  
[Scientific Committee](#)

[Normas para los autores](#)  
[Instruction to Authors](#)

[Derechos de autor](#)  
[Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



## Editorial:

# LEPTINA, OBESIDAD Y CONTROL VENTILATORIO: LAS NUEVAS AVENTURAS DE MR PICKWICK

Claudio Rabec, MD FCCP.

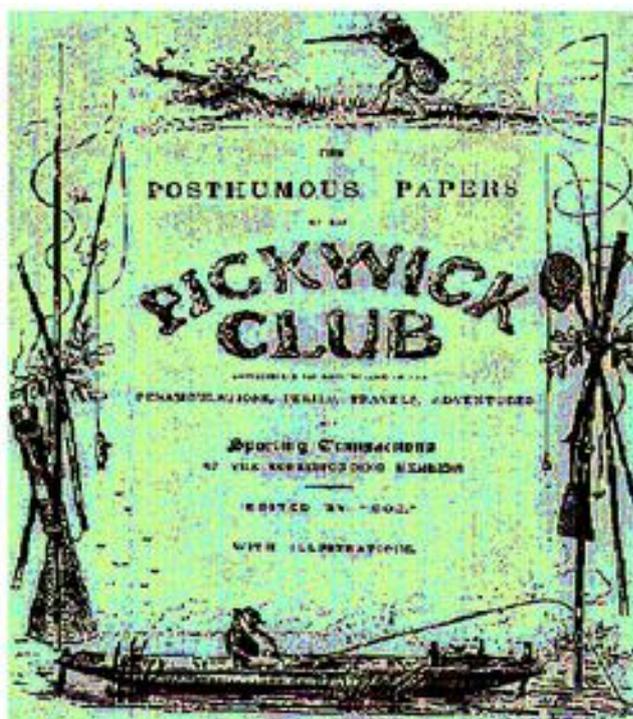
Service de Pneumologie et Réanimation Respiratoire.  
Centre Hospitalier et Universitaire de Dijon. France

[claudio.rabec@chu-dijon.fr](mailto:claudio.rabec@chu-dijon.fr)

".... and on the box sat a fat and re-faced boy, in a state of somnolency....the fat boy rose, opened his eyes, swallowed a hugh piece of pie he had been in the act of masticating when he fell asleep....Joe-dams the boy he's gone to sleep again."  
*The posthumous paper of the Pickwick Club, Charles Dickens 1836*

### [English version](#)

Hace sólo un par de décadas que las complicaciones respiratorias vinculadas a la obesidad han comenzado a ocupar un espacio importante en las publicaciones médicas. Sin embargo, la literatura de ficción se anticiparía (una vez más...) a la ciencia: ya en 1836, Charles Dickens nos presentaría en su folletín "The posthumous paper of the Pickwick Club"<sup>1</sup> la que sería, sin duda, la mejor caracterización del individuo obeso con indudables problemas respiratorios.



Portada de «The posthumous paper of the Pickwick Club» de Charles Dickens y primer plano de Joe

Debieron pasar mas de 150 años para que Bickelmann y cols<sup>2</sup> encontraran una explicación fisiopatológica al fenotipo de Joe, ese "niño obeso, rosado y roncador con la respiración entrecortada, eternamente somnoliento", al describir la presencia de apneas e hipoventilación alveolar en ese tipo de individuos.

La asociación obesidad-insuficiencia respiratoria no es fortuita. La obesidad, bien conocida como factor de riesgo cardiovascular, es también un "factor de riesgo" respiratorio. Las consecuencias respiratorias de dicha obesidad, agravadas en presencia de un síndrome de apnea del sueño o de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pueden ser la causa de una insuficiencia respiratoria que puede amenazar el pronóstico vital de estos pacientes.

Mas aún, en una sociedad con 20-30% de la población adulta obesa, con una prevalencia de dicha condición en franco aumento<sup>3, 4</sup> entendemos fácilmente el rol creciente de la obesidad dentro de las causas de insuficiencia respiratoria.

Si bien la repercusión respiratoria de la obesidad es evidente<sup>5</sup> los mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de hipercapnia en un obeso, resultan al día de hoy poco claros. Una hormona descubierta recientemente, la leptina, podría poner algo de luz en tanta oscuridad.

La leptina (del griego leptos: delgado) es una proteína producida principalmente por el tejido adiposo. Los receptores a la leptina se encuentran en el hipotálamo y se le han atribuido acciones fisiológicas variadas que cruzan diversas disciplinas<sup>6, 7</sup>. Entre ellas, cabe destacar su rol en la angiogénesis, en la regulación del tono vascular y del sistema nervioso autónomo, en la supresión del eje pituitario-adrenal y en el síndrome amenorrea hipotalámico. Pero su rol principal parece encontrarse en la regulación metabólica del peso corporal. Los niveles plasmáticos de leptina correlacionan con la importancia de la masa adiposa<sup>8</sup> y esta hormona funcionaría en dicho contexto, como un sistema de contraregulación negativa, activando receptores específicos que disminuyen el apetito e incrementan el gasto energético<sup>6</sup>.

Recientes investigaciones sugieren, además, un rol esencial de la leptina en el control de la ventilación, en especial en la población obesa

Las primeras evidencias de esta relación surgen de estudios en animales carentes genéticamente de leptina. Estos animales presentan anomalías marcadas del control ventilatorio que conllevan al desarrollo de insuficiencia respiratoria crónica. Esta disfunción del control ventilatorio se agrava durante el sueño y en particular durante el período REM. Si bien estos animales desarrollan obesidad como consecuencia de la carencia de leptina, la disfunción respiratoria parece independiente de ello<sup>9</sup>. Por otro lado, si bien las alteraciones mecánicas toracoabdominales impuestas por la obesidad pueden agravar per se el fallo ventilatorio, dichos animales presentan además una modificación en las características de la miosina, que hace al diafragma menos resistente a la fatiga. Ello puede explicar en parte la reducción de la capacidad pulmonar total y de la compliance típicos de la obesidad y favorecer la aparición de hipercapnia<sup>10</sup>. Todas estas modificaciones no aparecen en los animales sin déficit congénito de leptina y a los que se les induce una obesidad artificialmente. Estas anomalías, que son características en el humano del llamado síndrome obesidad-hipoventilación (SOH), son reversibles luego de terapia de reemplazo con leptina<sup>10</sup>.

Hacer extensiva a la especie humana la hipótesis que la leptina actuaría estimulando el comando ventilatorio a nivel central en respuesta al incremento de la carga ventilatoria presente en el obeso, y que el déficit de leptina sería responsable del síndrome obesidad hipoventilación parece muy seductor. Así, si la obesidad es considerada como una condición necesaria pero no suficiente para hipoventilar, un déficit de esta hormona podría ser la clave que explique el comportamiento ventilatorio anormal del subgrupo de obesos que desarrollan hipercapnia. Sin embargo, en el hombre la situación parece más compleja. Así, si en el modelo animal, existe una estrecha correlación entre los niveles bajos de leptina y el desarrollo de obesidad e insuficiencia ventilatoria, en el humano, esta relación es variable. En general, en la obesidad humana el déficit de leptina es extremadamente raro y por el contrario, se constatan altos niveles circulantes de dicha hormona, pudiendo ello caracterizarse como un verdadero estado de resistencia a la leptina<sup>11</sup>. Dado que la acción ventilatoria de la leptina se ejerce a través de sus receptores hipotalámicos, se ha especulado a partir de estos hallazgos, que esta "resistencia a la leptina" podría deberse ya a una anomalía del transporte de leptina al SNC, ya a una alteración a nivel del receptor central<sup>12</sup>. A favor de la primera hipótesis, se han identificado ligandos a la leptina en los plexos coroides<sup>13</sup> que actuarían como transportadores de leptina a través de la barrera hematoencefálica y ha sido demostrado que la proporción leptina LCR/plasma disminuye a medida que el IMC aumenta<sup>14</sup>, lo que abogaría en favor de una saturación del sistema de transporte a altos niveles de leptina circulante, explicando el fenómeno de resistencia.

Algunas evidencias de la literatura refuerzan la relación entre la leptina y el compromiso ventilatorio en la

## obesidad

- El nivel de leptina es mejor predictor de la presencia de SOH que el índice de masa corporal (IMC)<sup>15</sup> y esto es independiente de la presencia o no de apneas durante el sueño.
- Los niveles elevados de leptina en el SOH corrigen bajo tratamiento con ventilación no invasiva (VNI) a largo plazo. En este caso la reversión de la hipoventilación obtenido gracias a la VNI reduciría la "necesidad" de altos niveles de leptina para luchar contra la mayor carga ventilatoria<sup>16</sup>

Las anomalías en la vía metabólica de la leptina explicarían entonces porque, a igual carga mecánica en el sistema ventilatorio, ciertos obesos hipoventilan y otros no.

Otra de las complicaciones respiratorias vinculadas a la obesidad es sin duda el síndrome de apnea del sueño (SAOS). La prevalencia de obesidad en los pacientes portadores de SAOS es de 40 a 70% según las distintas series<sup>17</sup>. En este marco, existen también múltiples evidencias de la relación entre la leptina y el SAOS. Entre ellas cabe señalar:

- La hipoxemia intermitente es un potente estimulante de la liberación de leptina, independientemente del nivel de obesidad<sup>18, 19</sup>
- A igual peso corporal, los pacientes con SAOS tienen mayores niveles de leptina que los individuos sin SAOS<sup>20</sup> y los niveles de leptina correlacionan con la importancia del SAOS medido por el índice de apnea-hipopnea<sup>21</sup>
- Los niveles altos de leptina favorecerían la distribución centrípeta de la grasa corporal. Una de las características de esta distribución adiposa es el incremento del depósito graso en el cuello y en la región de la vía aérea, cuya acción mecánica, podría predisponer a los pacientes a la obstrucción de la vía aérea superior<sup>21</sup>. Para el caso, cabe recordar que el tipo de obesidad (en este caso centrípeta) y en especial la circunferencia del cuello son mejores predictores de la presencia de SAOS que el IMC<sup>22</sup>.
- El tratamiento con CPAP reduce los niveles de leptina en los pacientes con SAOS<sup>23</sup> y se ha descrito también una reducción del nivel de grasa visceral en dichos pacientes tras la corrección del SAOS<sup>24</sup>.

Por otro lado, la presencia de un SAOS, es uno de los elementos determinantes de la aparición de hipoventilación en el paciente obeso<sup>25</sup>. En este sentido, en el SAOS, los niveles de leptina están significativamente más elevados en los pacientes hipercápnicos que en los no hipercápnicos, y esto independientemente del IMC<sup>26</sup>.

Todos estos hallazgos refuerzan el hecho de que las anomalías en la vía de la leptina constituirían un elemento nexo entre las dos complicaciones respiratorias más relevantes de estos pacientes pudiendo tratarse en ambos casos de condiciones asociadas a resistencia a la leptina.

Como consecuencia de estas interacciones, estaríamos en presencia de una suerte de círculo vicioso donde la participación de la leptina sería crucial (Figura 1).

En el ser humano, podríamos aventurar entonces la hipótesis de dos tipos de obesos a riesgo de desarrollar anomalías respiratorias: los raros casos de pacientes con déficit "verdadero" de leptina (con niveles bajos en plasma y SNC) y aquellos, muchos más frecuentes, con niveles altos de leptina en plasma pero proporcionalmente bajos en LCR.

En conclusión, además de su conocido rol regulador del peso corporal y el consumo energético, la leptina posee efectos variados sobre la función respiratoria. Su efecto estimulador de la ventilación parece ser un mecanismo protector de las complicaciones respiratorias vinculadas a la obesidad. El estado de leptino-resistencia característico de un grupo particular de pacientes obesos, parece jugar un rol fundamental en los desórdenes de la ventilación vinculados a dicha condición tales como el SAOS y el SOH. Dichos hallazgos abren una fascinante vía: la del posible rol de potenciales análogos de la leptina capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en el manejo de las consecuencias respiratorias de la obesidad. Si esta hipótesis se confirma, el persistente rigor de los científicos habría avanzado una primera victoria frente a las floridas ficciones de los creativos émulo del progenitor del Pickwick Club.

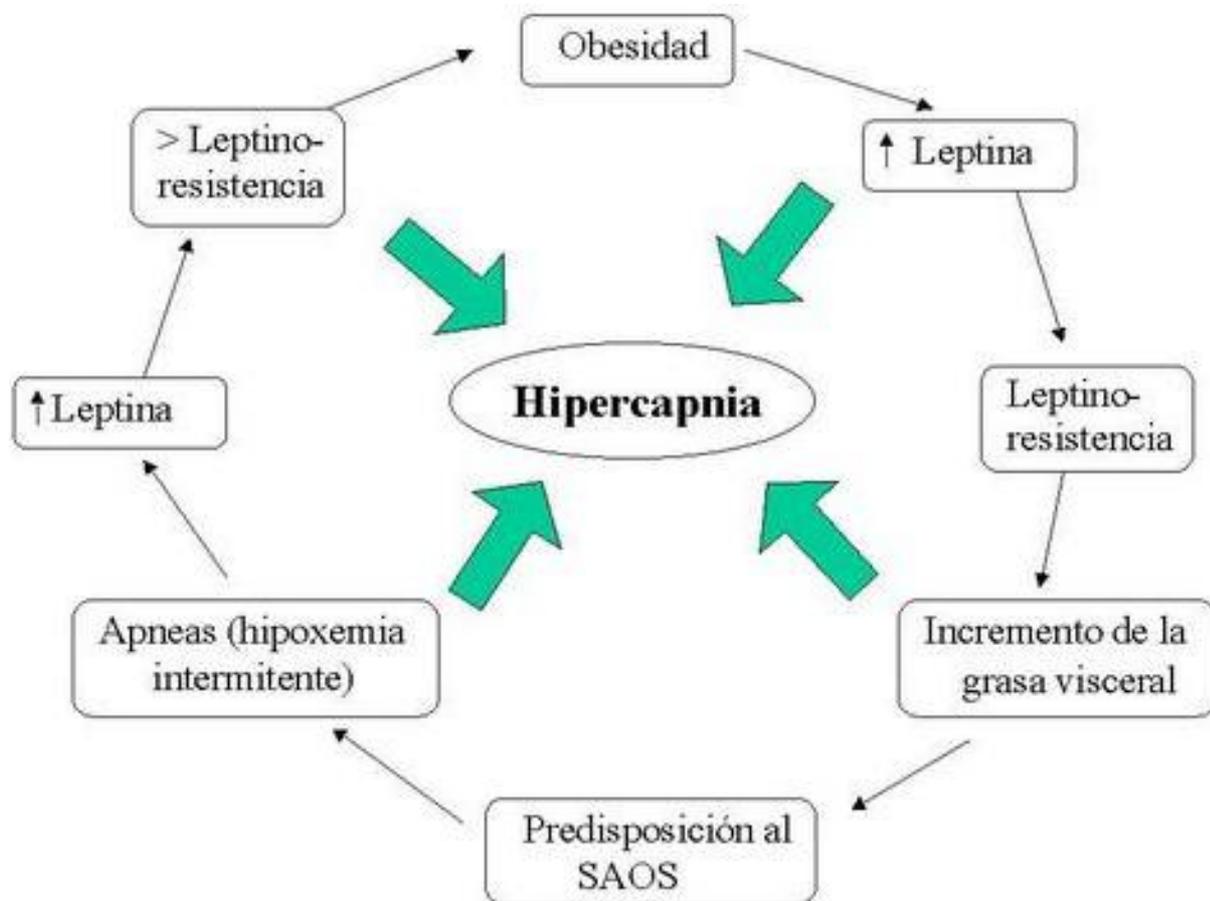


Fig 1: obesidad y anomalías ventilatorias: rol de la leptina

## REFERENCIAS

- 1.- Dickens C. The posthumous paper of the Pickwick Club. London: Chapman and Hall, 1836
- 2.- Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. Am J Med 1956; 21:811-818
- 3.- Fry J, Finley W. The prevalence and costs of obesity in the EU. Proc Nutr Soc 2005; 64:359-362
- 4.- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. Jama 2004; 291:2847-2850
- 5.- Rabec C, Merati M, Baudouin N, et al. Management of obesity and respiratory insufficiency. The value of dual-level pressure nasal ventilation. Rev Mal Respir 1998; 15:269-278
- 6.- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. Ann Intern Med 1999; 130:671-680
- 7.- O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. Respir Physiol 2000; 119:163-170
- 8.- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334:292-295
- 9.- Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, et al. Modified control of breathing in genetically obese (ob/ob) mice. J Appl Physiol 1996; 81:716-723

- 10.- Tankersley CG, O'Donnell C, Daood MJ, et al. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 1998; 85:2261-2269
- 11.- Atwood CW. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. *Chest* 2005; 128:1079-1081
- 12.- Polotsky VY, Wilson JA, Smaldone MC, et al. Female gender exacerbates respiratory depression in leptin-deficient obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1470-1475
- 13.- Malik KF, Young WS, 3rd. Localization of binding sites in the central nervous system for leptin (OB protein) in normal, obese (ob/ob), and diabetic (db/db) C57BL/6J mice. *Endocrinology* 1996; 137:1497-1500
- 14.- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348:159-161
- 15.- Phipps PR, Starritt E, Caterson I, et al. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002; 57:75-76
- 16.- Yee BJ, Cheung J, Phipps P, et al. Treatment of Obesity Hypoventilation Syndrome and Serum Leptin. *Respiration* 2005
- 17.- Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija E, et al. Respiratory complications of massive obesity. *Rev Prat* 1992; 42:469-476
- 18.- Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice. *J Physiol* 2003; 552:253-264
- 19.- Sanner BM, Kollhosser P, Buechner N, et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23:601-604
- 20.- Tatsumi K, Kasahara Y, Kurosu K, et al. Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127:716-721
- 21.- Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005; 72:395-401
- 22.- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *N Engl J Med* 1993; 328:1230-1235
- 23.- Ip MSM, Lam KSL, Ho C-m, et al. Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 118:580-586
- 24.- Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in Intra-Abdominal Visceral Fat and Serum Leptin Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome Following Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Circulation* 1999; 100:706-712
- 25.- Jeannin L, Rabec C. La fonction respiratoire de l'obèse. *Rev Prat* 1997; 11:35-38
- 26.- Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, et al. Fat Accumulation, Leptin, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Chest* 2005; 127:543-549