

Editorial

Relación de la leptina, la orexina, el péptido YY y el ghrelin con la recaída al dejar de fumar



Leptin, Orexin, Peptide YY and Ghrelin Associated with Relapse During Smoking Cessation

 José Ignacio de Granda-Orive^{a,*}, Ana María de Granda-Beltrán^b y Gonzalo Segrelles-Calvo^c
^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense, Madrid, España

^b Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Rey Juan Carlos, Universidad Rey Juan Carlos I, Móstoles, Madrid, España

La nicotina modula el sistema mesolímbico uniéndose a receptores neuronales de acetilcolina¹. Existe suficiente evidencia de la implicación del área tegmental ventral (ATV) y sus proyecciones aferentes hacia el núcleo *accumbens* (NAc) y al área prefrontal (APF) como un centro común que media en los efectos reforzadores de la nicotina^{2,3}. Los péptidos de regulación del apetito, la leptina y la orexina, envueltos inicialmente solo en el balance de gasto de energía y *craving* por los alimentos⁴ se ha comprobado que afectan directamente a la vía mesolímbica. Ambas hormonas se unen a receptores específicos localizados en neuronas dopaminérgicas del ATV para estimular (la orexina) o inhibir (la leptina) la señal dopaminérgica en el NAc.

Leptina

Hormona secretada en los adipocitos que contribuye a la modulación del apetito y a la regulación de la energía, pero además se le ha relacionado con el consumo de sustancias psicoactivas como el alcohol y la nicotina⁴. La leptina modula el eje hipotalámico-pituitario-adrenocortical (HPA) atenuando la respuesta al estrés del cortisol, presumiblemente actuando a nivel hipotalámico. Una desregulación en el sistema de estrés neuroendocrino, en particular en el eje HPA se ha asociado a varios desórdenes psiquiátricos, incluidas las adicciones⁵. Alterar el funcionamiento del eje HPA y atenuar la respuesta al estrés incrementa el consumo de alcohol y favorece la recaída por el tabaco⁵.

La leptina, en la circulación periférica, correlaciona positivamente con el *craving* en fumadores activos⁴. Incrementos en la leptina predicen, en fumadores abstinentes durante 24 h, un mayor *craving* en la cesación tabáquica, un mayor nivel de síntomas del síndrome de abstinencia y reducción de afectos positivos, y un mayor estrés y síntomas físicos⁵. Dos estudios longitudinales realizados en abstinentes con éxito, demostraron que la leptina no

cambiaba desde estar fumando hasta uno y 3 meses después de dejar el consumo^{6,7}. Ante esta disparidad, Potretzke et al.⁸ examinaron el patrón de cambio de la leptina en respuesta al estrés y la asociación con el *craving* durante la fase inicial de un intento de abstinencia y encontraron que la leptina se incrementaba con el estrés, presentando una correlación positiva entre la leptina y el *craving*, pero en cambio no encontraron diferencias en los niveles de leptina entre fumadores que se mantuvieron abstinentes durante 4 semanas y aquellos que recayeron en ese periodo. Lemieux et al.⁹ examinaron los niveles de leptina tanto en varones como en mujeres, fumadores y no fumadores para determinar su asociación con síntomas psicosociales y con la recaída, mientras estaban fumando, a las 48 h y a las 4 semanas de haber dejado el consumo. Encontraron que la concentración de leptina se incrementaba tras 48 h de abstinencia pero solo en las mujeres, en cambio se mantenía estable en no fumadores, en los que recaen y en los varones. Observaron que un incremento de los niveles de leptina se correlacionaba negativamente con los síntomas del síndrome de abstinencia, lo que podría indicar un efecto protector de la leptina. Kryfti et al.¹⁰ examinaron los cambios séricos de la leptina, la adiponectina, la proteína C reactiva y el índice de masa corporal en fumadores tras 3 y 6 meses de abstinencia y encontraron que los niveles de leptina aumentaron desde el inicio hasta el tercer mes, para descender entre el tercero y el sexto mes. Igualmente, Silva Gomes et al.¹¹ encontraron que unas mayores concentraciones de leptina se asociaron con un mayor *craving* y mayores dificultades para lograr la abstinencia. Incluso se ha demostrado que a los 3 meses de abstinencia se produce un aumento del peso, un descenso de la hemoglobina glicada y un aumento de la concentración de leptina, pero sin efecto sobre las incretinas¹².

Orexina

Las orexinas son neuropéptidos, que actúan como neurotransmisores en neuronas del hipotálamo lateral⁴. Estudios recientes han relacionado a la orexina con regiones cerebrales asociadas con el refuerzo sugiriendo un papel en la adicción⁴. Hollander et al.¹³

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: igo01m@gmail.com (J.I. de Granda-Orive).

demonstraron un papel crucial de la transmisión de la orexina insular en las propiedades motivacionales de la nicotina, por consiguiente podría ser un punto importante en el mantenimiento de la adicción. La orexina afecta directamente a la vía mesolímbica, uniéndose a receptores específicos localizados en neuronas dopaminérgicas del ATV estimulando la señal dopaminérgica en el NAc. Se ha encontrado una correlación negativa entre los niveles de orexina y el *craving* por la nicotina en fases iniciales de abstinencia⁴. La orexina y la leptina modularían el déficit de refuerzo en la abstinencia por la nicotina aumentando el *craving*.

Otras sustancias relacionadas con la adicción a la nicotina

En la abstinencia por la nicotina se ha encontrado un incremento de adiponectina¹⁰ (hormona sintetizada en los adipocitos) estando esta, por el contrario, disminuida en fumadores activos¹⁴. El péptido YY (PYY) es un péptido anorexígeno liberado por las células L intestinales para reducir la ganancia de energía y el peso corporal. El ghrelin es una hormona orexígena liberada en el estómago y envuelta en el inicio y final de las comidas¹⁵. Se ha asociado un descenso en el ghrelin con el éxito en la abstinencia y bajos niveles en las primeras 24 a 48 h tras la abstinencia con un mayor tiempo hasta la recaída. El PYY se ha asociado al *craving* y a afectos positivos en la abstinencia pero no en la recaída¹⁵. Lemieux y al'Absi¹⁵, demostraron en los que recayeron (no en abstinentes ni en no fumadores) un incremento en el PYY y un descenso del ghrelin, por lo que podrían ser útiles predictores de recaída, sobre todo en el síndrome de abstinencia temprano.

Se sugiere, aunque con cierta disparidad, que los niveles de leptina se modifican en respuesta al estrés y podrían ser un buen biomarcador del *craving* y de la dificultad por dejar de fumar, debiendo concretar su papel en las recaídas. Tanto el PYY y el ghrelin han demostrado utilidad como predictores de recaída. Tras estos hallazgos iniciales son necesarios más trabajos que nos aclaren estas relaciones neuro-endocrinas en la adicción por la nicotina.

Bibliografía

1. Granda-Orive JI, Solano-Reina S, Jiménez-Ruiz CA. Avances del conocimiento en neurofisiología de la nicotina en los últimos 20 años. *Prev Tab.* 2014;16:157-66.
2. Markou A. Review Neurobiology of nicotine dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363:3159-68.
3. Adinoff B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction. *Harv Rev Psychiatry.* 2004;12:305-20.
4. Von der Goltz C, Koopmann A, Dinter C, Richter A, Rockenbach C, Grosshans M, et al. Orexin and leptin are associated with nicotine craving: A link between smoking, appetite and reward. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35:570-7.
5. al'Absi M, Hooker S, Fujiwara K, Kiefer F, von der Goltz C, Cragin T, et al. Circulating leptin levels are associated with increased craving to smoke in abstinent smokers. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;97:509-13.
6. Stadler M, Tomann L, Storka A, Woltz M, Peric S, Bieglmayer C, et al. Effects of smoking cessation on beta-cell function, insulin sensitivity, body weight and appetite. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:219-27.
7. Won WY, Lee CU, Chae JH, Kim JJ, Lee C, Kim DJ. Changes of plasma adiponectin levels after smoking cessation. *Psychiatry Investig.* 2014;11:173-8.
8. Potretzke S, Nakajima M, Cragin T, al'Absi M. Changes in circulating leptin levels during acute stress and associations with craving in abstinent smokers: A preliminary investigation. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;47:232-40.
9. Lemieux A, Nakajima M, Hatsukami DK, Allen S, al'Absi M. Changes in circulating leptin levels during the initial stage of cessation are associated with smoking relapse. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232:61-3355.
10. Kryfti M, Dimakou K, Toumbis M, Daniil Z, Hatzoglou C, Giugoulianis KI. Effects of smoking on serum leptin and adiponectin levels. *Tob Induc Dis.* 2015;13, <http://dx.doi.org/10.1186/s12971-015-0054-7>
11. Silva Gomez S, Toffolo MC, Keulen HV, Castro e Silva FM, Ferreira AP, Luquetti SC, et al. Influence of the leptin and cortisol levels on craving and smoking cessation. *Psychiatry Res.* 2015;229:126-32.
12. Pankova A, Kralikova E, Kavalkova P, Stepankova L, Zvolaska K, Haluzik M. No change in serum incretins levels but rise of leptin levels after smoking cessation: A pilot study. *Physiol Res.* 2016;65:651-9.
13. Hollander JA, Lu Q, Cameron MD, Kamenecka TM, Kenny PJ. Insular hypocretin transmission regulates nicotine reward. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:19480-5.
14. Kotani K, Hazama A, Hagimoto A, Saika K, Shigeta M, Katanoda K, et al. Adiponectin and smoking status: A systematic review. *Atheroscler Thromb.* 2012;19:787-94.
15. Lemieux AM, al'Absi M. Changes in circulating peptide YY and ghrelin are associated with early smoking relapse. *Biol Psychol.* 2017, pii: S0301-0511(17)30053-4.