



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Influencia de grelina y leptina sobre alteraciones psiquiátricas en sujetos con obesidad



M. Neri Calixto, D. Ayllón Alvarez¹, P. Vieyra Reyes*, M.M. Hernández-González, C. Jiménez-Garcés y P.M. Flores Ocampo

Laboratorio de Neurofisiología de la Conducta, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México

Recibido el 10 de febrero de 2015; aceptado el 17 de febrero de 2015

Disponible en Internet el 18 de agosto de 2015

PALABRAS CLAVE

Desórdenes psiquiátricos;
Conducta;
Obesidad;
Leptina;
Grelina

Resumen La obesidad es un problema de salud pública en diversos países, principalmente en Norteamérica. Se ha observado que sujetos que presentan obesidad manifiestan numerosas alteraciones psiquiátricas, entre ellas: depresión, ansiedad y trastorno por atracón. Por ello, diversos estudios han llegado a la conclusión de que las hormonas gastrointestinales fungen un papel crucial en el establecimiento de conductas, siendo la orexigénica grelina y la anorexigénica leptina 2 de las hormonas con mayor participación activa. Dicha intervención se debe a que ambas hormonas presentan receptores en sistema nervioso central, primordialmente en áreas del sistema límbico, regulador crucial de conductas hedónicas. Por lo tanto, en la presente revisión bibliográfica describiremos el papel de la grelina y la leptina sobre la expresión de conductas psicopatológicas comunes en sujetos que padecen obesidad.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Psychiatric disorders;
Behaviour;
Obesity;
Leptin;
Ghrelin

Influence of ghrelin and leptin on psychiatric disorders in obese subjects

Abstract Obesity is a public health problem in many countries, mostly in North-America. It has been observed that people with obesity manifest psychiatric disorders, with the main ones being, depression, anxiety and binge eating disorder. Therefore, many studies have concluded that the gastrointestinal hormones have a crucial role in the establishment of behaviours, with the orexigenic ghrelin and the anorexigenic leptin being 2 of the hormones with more active participation. Such intervention is because both hormones have receptors in the central nervous

* Autor para correspondencia. Neurofisiología de la Conducta, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México, Paseo Tollocan esq, Jesús Carranza, Toluca 50120, Estado de México, México. Tel.: +52-722-217-4142. Ext. 219.

Correo electrónico: pvieyra8@gmail.com (P. Vieyra Reyes).

¹ Misma contribución que autor principal.

system, primarily in limbic system areas, which is a decisive regulator of hedonic behaviours. In the present review a description is presented on the role of ghrelin and leptin over the expression of psychiatric disorders common in obese people.

© 2015 Universidad Autónoma del Estado de México. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²) se define como el exceso en la proporción del tejido adiposo¹; consecuencia de un ingreso calórico superior al gasto energético del individuo². Es considerada un problema inflamatorio, sistémico, crónico y recurrente que causa diversas complicaciones³. Esta enfermedad se ha relacionado con diversos problemas metabólicos y fisiológicos ampliamente estudiados; además de psicopatológicos. Respecto a estos últimos, se han demostrado asociaciones significativas entre obesidad, depresión y ansiedad, siendo esta asociación más fuerte en personas con obesidad grave (IMC > 35 kg/m²) y mujeres^{4,5}. Un estudio reciente reportó que las personas que presentan mayores niveles de ansiedad son las de menor escolaridad, niños y jóvenes⁴. Además, sujetos con obesidad manifiestan alteraciones en las vías de recompensa, lo que podría explicar el comportamiento parecido a las adicciones y la incapacidad de estos pacientes para adaptar la ingesta de alimentos a sus necesidades fisiológicas⁶. La regulación del consumo de alimento está determinada por distintas hormonas que cumplen funciones metabólicas y hedónicas, tal es el caso de la grelina con funciones orexigénicas y la leptina con anorexigénicas. Ambas hormonas presentan receptores en el sistema nervioso central, principalmente en áreas del sistema límbico, lo cual parece indicar su participando en la regulación de conductas hedónicas, como consumo de alimento, depresión y ansiedad, principales desórdenes psicopatológicos que exhiben los sujetos con obesidad. Para poder comprender dicha relación, se lleva a cabo la presente revisión bibliográfica.

Epidemiología de la obesidad

El 65% de la población a nivel mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad son la principal causa de defunción, falleciendo alrededor 3.4 millones de personas adultas por su causa⁷.

La OMS en 2014 reportó que desde 1980 la obesidad se ha duplicado en todo el mundo. En 2008, el 35% de las personas adultas de 20 o más años de edad presentaban sobrepeso y el 11% eran obesas. De este grupo, más de 200 millones pertenecían al género masculino y cerca de 300 millones al femenino⁷. La prevalencia de obesidad en Europa varía del 7-27% y es de alrededor del 32.2% en EE. UU.⁸. En México, según la Encuesta Nacional de Salud, el 38.8% de la población presenta sobrepeso y el 32.4% obesidad⁹. Además, del 2000 a 2012 se incrementó un 15.4% la prevalencia combinada (sobrepeso y obesidad); aunado al aumento de 1.3 unidades en IMC; siendo los sujetos con nivel socioeconómico alto,

de zonas urbanas y del norte del país quienes mostraron mayores niveles de obesidad⁹.

Comportamiento en niños y adolescentes con obesidad

En el caso de niños con obesidad o sobrepeso, se ha identificado la presencia de insatisfacción corporal, baja autoestima corporal y académica, además de mayores niveles de ansiedad y depresión^{10,11}. Asimismo, se han reportado diferencias por género, donde los niños presentan mayor puntaje en autoestima global y académica, pero menor en autoestima social y mayor insatisfacción corporal en comparación con las niñas¹⁰. Posterior a un tratamiento para reducir tallas, se encontró disminución significativa en los niveles de ansiedad y depresión en ambos géneros¹¹. El incremento de obesidad abdominal e IMC son factores que actualmente ayudan a predecir el desarrollo de fobia social, desorden de pánico y distimia en niños¹².

En adolescentes de 11 a 17 años de edad con obesidad grave se ha reportado que, a diferencia de los adolescentes con sobrepeso-obesidad leve-moderada, los primeros presentan mayores niveles de ansiedad, depresión y trastornos de alimentación¹³.

La sintomatología bulímica y psicopatológica de los adolescentes con obesidad (12-17 años de edad) se ha asociado con problemas de ansiedad y somatización en las madres, aunado a una relación significativa entre la gravedad de los síntomas bulímicos y el grado de sintomatología emocional (depresión y ansiedad), independientemente del grado de obesidad¹⁴. Al analizar por género, se reportó que las niñas manifiestan una correlación positiva entre síntomas somáticos y circunferencia de cintura e IMC; en niños fue entre depresión y ansiedad por separación y circunferencia de cintura e IMC¹².

Comportamiento en adultos con obesidad

Se ha demostrado que a medida que aumenta la ganancia de peso, se incrementa la posibilidad de padecer desórdenes de personalidad por evitación, desorden antisocial y paranoia, siendo la prevalencia mayor en mujeres¹⁵. Además, los sujetos con obesidad muestran predisposición a la depresión, ansiedad y trastorno por atracón¹⁶, siendo las personas con este último padecimiento quienes muestran menor autoestima y mayor prejuicio por el peso¹⁷. En mujeres con obesidad se identificó que los bajos niveles de cortisol urinario están relacionados con el trastorno por atracón, depresión, síntomas obsesivo-compulsivos, somatización y sensibilidad interpersonal¹⁸.

Tabla 1 Hallazgos neuroanatómicos en sujetos con obesidad

| Déficit funcional o estructural | Incremento funcional o estructural |
|---|--|
| - Giro frontal superior bilateral (volumen de materia gris) ^{22,27,28} | -Núcleo caudado ^{21,23,27} |
| -Giro frontal medial (volumen de materia gris) ^{22,27,28} | -Corteza orbitofrontal ^{19,21,23} |
| -Corteza parietal (grosor cortical) ^{24,27,28} | -Ínsula ^{19,21} |
| -Ínsula (grosor cortical) ²⁴ (volumen de materia gris) ²⁶ | -Estriado dorsal ³⁰ (volumen de materia blanca) ²² |
| - Corteza prefrontal (EEG) ²⁹ | -Opérculo rolándico izquierdo (volumen de materia blanca) ²² |
| -Cíngulo dorsal anterior (grosor cortical) ²⁴ | -Opérculo parietal y frontal ²¹ |
| - Volumen total de materia gris ²² | -Giro temporal medial bilateral (volumen de materia blanca) ²² |
| -Corteza orbitofrontal medial (volumen de materia gris) ²⁶ | -Giro fusiforme izquierdo (volumen de materia blanca) ²² |
| -Cerebelo (volumen de materia gris) ²⁶ | -Giro parahipocampal bilateral (volumen de materia blanca) ²² |
| -Giro frontal inferior ²⁷ | -Giro occipital medial izquierdo (volumen de materia blanca) ²² |
| | -Hipocampo (volumen de materia gris) ²⁵ |
| | -Corteza prefrontal ¹⁹ |
| | -Corteza prefrontal dorsolateral ²³ |
| | -Giro frontal superior ²³ |
| | -Cíngulo ²³ |
| | -Corteza entorrinal ²³ |
| | -Putamen ²¹ |
| | -Tálamo ²¹ |

Neuroanatomía de la obesidad

Las investigaciones dedicadas a estudiar las correlaciones neuronales de la obesidad en humanos se enfocan principalmente en estudios funcionales asociados a la visualización de imágenes de comida.

Neuroanatomía de la obesidad en niños y adolescentes

Niños con obesidad muestran mayor actividad de corteza prefrontal en respuesta a imágenes de comida durante el ayuno¹⁹. Posteriormente, al consumir alimento, presentan un incremento en la actividad de corteza orbitofrontal e ínsula^{19,20}. Esto aunado a la reducción de actividad en corteza prefrontal, regiones límbicas, corteza somatosensorial, corteza parietal y corteza visual¹⁹.

En adolescentes con alto riesgo de padecer obesidad, se ha demostrado mayor actividad de caudado, opérculo parietal y opérculo frontal en respuesta a comida²¹. Además, mujeres adolescentes con obesidad presentan mayor volumen de materia blanca en giro temporal medial bilateral, giro fusiforme izquierdo, giro parahipocampal bilateral, opérculo rolándico izquierdo, estriado dorsal derecho y giro occipital medial izquierdo²².

Neuroanatomía de la obesidad en adultos

Tras el consumo de alimento, los adultos con obesidad muestran mayor actividad en corteza prefrontal dorsolateral, corteza orbitofrontal lateral, giro frontal superior, cíngulo posterior y corteza entorrinal²³. Además, ante la visualización de imágenes de comida con alto contenido calórico, aumenta la actividad de corteza orbitofrontal lateral, caudado y cíngulo anterior²³.

Al realizar una comparación entre el grosor cortical de cíngulo dorsal anterior, ínsula anterior y corteza parietal

posterior, los sujetos con obesidad presentan mayor grosor que los sujetos con sobrepeso o normopeso²⁴; aunado a mayor volumen de materia gris en hipocampo derecho²⁵. Personas propensas a la obesidad exhiben menor volumen de materia gris total²² en ínsula, corteza orbitofrontal medial y cerebelo²⁶. La disminución del volumen de materia gris en el giro frontal superior bilateral y giro frontal medial fue asociada al incremento gradual del IMC²².

En mujeres con obesidad, las elecciones impulsivas se relacionan con menor actividad de giro frontal superior, giro frontal medial y lóbulo parietal inferior; prediciendo una mayor ganancia de peso en 1-3 años^{27,28}. De igual manera, la mayor actividad del núcleo caudado derecho²⁷ y la menor amplitud del potencial evocado P300 en corteza prefrontal medial al realizar tareas de discriminación de imágenes de comida se relacionaron con la gradual ganancia de peso^{29,30}.

En la tabla 1 se muestra un resumen de los hallazgos neuroanatómicos en sujetos con obesidad.

Efectos de grelina y leptina sobre sistema nervioso central de sujetos con obesidad

Grelina

La grelina es una hormona con función orexigénica sintetizada fundamentalmente por el estómago y actúa como ligando de los receptores para secretagogos de la hormona del crecimiento y sus péptidos liberadores³¹. Es conocida como la hormona del hambre puesto que sus niveles circulantes aumentan antes de las comidas y disminuyen tras la ingesta de alimento.

Además de sus conocidos efectos sobre la conducta alimentaria, la grelina está implicada en diversos procesos fisiológicos como el sueño, estado de ánimo, memoria y procesos de recompensa, por lo que se ha relacionado con desórdenes psiquiátricos como la anorexia y esquizofrenia, adicciones y alteraciones metabólicas como la obesidad³².

Esto es debido a que entre sus sitios de acción se han identificado diversas áreas multifuncionales; entre ellas el hipotálamo, hipocampo, amígdala, complejo dorsovagal (área postrema, núcleo del tracto solitario, núcleo dorsal motor del vago) y vías dopaminérgicas³³⁻³⁵.

Niveles de grelina durante el desarrollo en sujetos con obesidad

En niños con obesidad, los niveles de grelina son inferiores que en niños con normopeso³⁶⁻³⁸, condición que se mantiene al llegar a la adolescencia³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, los niveles de grelina durante la adolescencia son menores a los reportados durante la niñez^{38,40}. Al llegar a la edad adulta, los sujetos con obesidad mantienen preprandrialmente niveles de grelina (total y activa) inferiores a los de los sujetos con normopeso³⁶⁻⁴³. Aunado a lo anterior, los sujetos con obesidad presentan menor disminución de grelina posprandial que los sujetos con normopeso^{39,40,44}. En mujeres adultas con obesidad y sometidas a dieta para bajar de talla, se mostró que los niveles de grelina aumentaron gradualmente del mes 0 al mes 6, siendo quienes presentaban menor ingesta calórica las que mostraban menores niveles de grelina^{41,45}. Sin embargo, otro estudio reportó que no había diferencias en el nivel de grelina tras una intervención para bajar de peso³⁷. Esto puede ser debido al tipo de dieta recibida puesto que, de manera general, las mujeres con obesidad presentan menores niveles de grelina que las mujeres con sobrepeso⁴¹. Junto a ello, las mujeres con sobrepeso muestran una relación positiva entre los niveles de grelina y la ingesta calórica, además de una correlación negativa entre niveles de grelina y resistencia a insulina, presión sanguínea sistólica y ritmo cardíaco⁴¹.

Grelina-sistema mesolímbico-conducta

En respuesta a imágenes de comida y postadministración intravenosa de grelina en sujetos sanos y con normopeso, se activa bilateralmente amígdala, hipocampo derecho, pulvinar izquierdo e ínsula, corteza orbitofrontal, sustancia *nigra*, área tegmental ventral, caudado y áreas visuales⁴⁶. Cuando a sujetos sanos con normopeso se les ofreció una comida palatable (malteada), se encontraron niveles de grelina disminuidos posprandialmente, lo cual se asoció a la disminución de actividad en regiones relacionadas con la recompensa: mesencéfalo, amígdala, globo pálido, hipocampo, ínsula y corteza orbitofrontal medial⁴⁷. Esto contrasta con resultados encontrados en sujetos con obesidad, en quienes se aprecia una menor reducción en la actividad cerebral en comparación con sujetos no obesos¹⁹ y una mayor actividad de corteza prefrontal y regiones límbicas tras la alimentación^{19,23}.

En mujeres con obesidad se ha demostrado una correlación positiva entre los niveles de grelina y los niveles de cortisol plasmático tras la ingesta de alimento⁴⁸. Además, mujeres con obesidad presentan niveles de grelina pre- y posprandialmente similares (respuesta fallida), menor capacidad de afrontamiento y mayor consumo de alimento en comparación con mujeres con obesidad y con respuesta normal a la grelina⁴⁸. Estas últimas muestran una reducción en los niveles de ansiedad, estrés y cortisol plasmático tras la

ingesta de alimento, situación que no ocurre en mujeres con respuesta fallida⁴⁸.

En modelos animales empleando ratas macho adultos se encontró que la administración de grelina en VTA o núcleo accumbens incrementa gradualmente la ingesta de alimento⁴⁹. Además, la administración de grelina en VTA aumenta los niveles extracelulares de dopamina en núcleo accumbens cuando el animal presenta acceso a comida, de lo contrario, se observó un decremento de DA con respecto al nivel basal⁵⁰. Un estudio permitió determinar que los efectos de grelina en VTA regulan la conducta motivada por la recompensa (alimentos palatables) más que sobre la ingesta regular de alimento, efecto que no fue observado cuando se administró en núcleo accumbens⁵¹. También se vio que tras la depleción de células dopaminérgicas en VTA por la administración de 6-hidroxidopamina, se redujo el efecto de la grelina sobre la ejecución de tareas para obtener alimento en ratas⁵².

Leptina

La leptina es una hormona anorexigénica que contiene 167 aminoácidos⁵³. Se expresa principalmente en tejido adiposo blanco pero también se ha encontrado en células endocrinas y exocrinas como mucosa gástrica, placenta, glándula mamaria, ovario, músculo esquelético, glándula pituitaria, médula ósea, tejido linfóide, glándulas salivales y páncreas⁵⁴⁻⁵⁶.

La localización de los receptores a leptina (LepR) en estructuras límbicas sugiere su rol directo en procesos emocionales⁵⁷. En humanos se han identificado 6 isoformas que van de LepRa a LepRf⁵⁸. La isoforma más larga, el LepRb, se expresa en hipotálamo, específicamente en: núcleo arcuato, núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial, área hipotalámica lateral, núcleo paraventricular, amígdala y sustancia *nigra*⁵⁹⁻⁶⁴. Tanto la leptina gástrica como la de tejido adiposo median su acción en hipotálamo, regulando la ingesta de alimento a corto plazo y el gasto energético a largo plazo respectivamente⁶⁵.

Niveles de leptina durante el desarrollo en sujetos con obesidad

Ha sido demostrado que el incremento en los niveles de leptina es un factor que está relacionado con el incremento de IMC⁶⁶, bajos niveles de actividad física⁶⁷ y predisposición a la obesidad⁶⁸.

Las personas con obesidad presentan concentraciones de leptina superiores a las de sujetos sanos; esto es debido al incremento en el número y tamaño de los adipocitos. Como consecuencia de ello, se esperaría una reducción en la ingesta de alimento y aumento del gasto energético, sin embargo, ocurre lo contrario, fenómeno que se conoce como resistencia a la leptina⁶⁹⁻⁷³. La causa de la resistencia a leptina no ha sido esclarecida, sin embargo, se han postulado varias posibilidades como: alteraciones de leptina circulante para cruzar la barrera hematoencefálica^{74,75}, inhibición de cascadas de señalización de leptina en diversos grupos neuronales⁷⁶, deficiencia y/o mutaciones en los genes de leptina y sus receptores⁷⁶⁻⁷⁹, señalización

Tabla 2 Desórdenes psiquiátricos y su relación con niveles de grelina y leptina en sujetos con sobrepeso

| | Grelina | | | | | | Leptina | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|---------|----------------------|---------------|-----------------------|-----------|-----------------------|---------|----------------------|-------------------|--|--|
| | Sujetos con normopeso | | Sujetos con obesidad | | Sujetos con normopeso | | Sujetos con sobrepeso | | Sujetos con obesidad | | | |
| | Mixto | Mujeres | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres | | |
| Depresión | ↑ 110 | | ↑ 117,118 | ↑ 117,118 | ↑ 117,118 | ↑ 117 | ↑ 117 a | ↑ 117 | ↑ 117-119 | ↑ 102,109,117,118 | | |
| | ↓ 111,112 a | | ↓ 112 a | ↓ 112 a | ↓ 112,120 | ↓ 120 | ↓ 112,120 | ↓ 120 | ↓ 109 | | | |
| Ansiedad | ⊘ 112-115 a | | ⊘ 119 | ⊘ 106,116 | ⊘ 119 | ⊘ 119 | | | | ⊘ 116,119 | | |
| | ↑ 121,122 | | | ↓ 48 | | ↑ 123 b | | ↑ 123 b | | ↑ 123 b | | |
| Trastorno por atracón | | ↓ 124 | | ⊘ 20,125,126 | | | | | ↑ 127 | ↑ 127,128 | | |
| Trastorno obsesivo-compulsivo | ⊘ 129 | | ↑ 129 | ↓ 124,130,131 | | ↑ 129 | ↑ 129 | ↑ 129 | | | | |
| | | | ↓ 132 | | ↓ 132 | ↓ 132 | ↓ 132 | ↓ 132 | | | | |
| Esquizofrenia | ↑ 133 | | ↓ 105,135 c | | ↑ 136 c | ↑ 136 c | | | | | | |
| | ↓ 134 | | | | ↓ 105,135 | ↓ 105,135 | | | | | | |

a Pacientes con obesidad con cáncer de cuello.
 b Pacientes con diabetes tipo 2.
 c Pacientes con o sin intentos previos de suicidio.
 ↑ Altos niveles de la hormona respectiva.
 ↓ Bajos niveles de la hormona respectiva.
 ⊘ Sin cambios en los niveles de la hormona respectiva.

a la baja de las respuestas celulares a leptina^{71,80} e inflamación⁸¹.

Debemos recordar que la obesidad es un problema inflamatorio y dicho fenómeno favorece el incremento de lipopolisacáridos, proteína C reactiva y ciertas citocinas como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa⁸²⁻⁸⁴. Tales moléculas fomentan el incremento de las concentraciones de leptina circulante⁸⁵⁻⁸⁹. Por su parte, la proteína C reactiva favorece la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para leptina, pero las concentraciones elevadas de proteína C reactiva inhiben la unión de esta hormona a los receptores de membrana, contribuyendo a la presencia de resistencia a leptina⁹⁰.

Durante la niñez, los niveles de leptina aumentan de forma similar en mujeres y hombres, sin embargo, al llegar a la adolescencia, los niveles de esta hormona se incrementan en mujeres y disminuyen en hombres, lo que ha sido relacionado con la acumulación de grasa por efecto de hormonas sexuales^{91,92}, siendo el desarrollo de resistencia a leptina un factor constante en sujetos con obesidad en cualquier edad estudiada^{68,93}.

Leptina-sistema límbico-conducta

La leptina actúa sobre neuronas dopaminérgicas del VTA y área hipotalámica lateral, dando como resultado la disminución de la ingesta de alimento, presencia de depresión y ansiedad. Esto es debido a que modula la actividad de neuronas dopaminérgicas reduciendo su tasa de disparo, alterando la actividad de la tirosina hidroxilasa y del transportador activo de dopamina^{94,95}.

La activación del cuerpo estriado ventral inducida por las respuestas a señales de hambre se ha relacionado positivamente con las concentraciones de leptina e IMC⁶. Por ello se ha propuesto que la alteración de la regulación por retroalimentación homeostática de las vías de recompensa podría explicar el comportamiento y la incapacidad de los pacientes con obesidad para adaptar la ingesta de alimentos a las necesidades fisiológica⁶.

Se ha reportado que en sujetos con obesidad la resistencia a leptina afecta el estado de ánimo, favoreciendo la presencia de depresión y ansiedad^{96,97}. Junto a esto, se ha encontrado una relación positiva entre los niveles de leptina y diferentes trastornos alimenticios como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón⁹⁸. Mujeres con este último desorden presentan concentraciones elevadas de leptina circulante^{98,99}.

Algunos estudios clínicos en sujetos deprimidos y con obesidad han reflejado resultados contradictorios, mostrando la presencia de niveles elevados¹⁰⁰⁻¹⁰² o disminuidos¹⁰³⁻¹⁰⁶ de esta hormona anorexigénica; mientras que otro estudio no encontró asociación entre estas 2 variables¹⁰⁷. La variabilidad en los resultados puede ser explicada por la complejidad de la respuesta a leptina en pacientes con obesidad que generalmente presentan niveles altos de dicha hormona¹⁰⁸.

En hombres con obesidad, se han reportado niveles incrementados de leptina asociados a la presencia de depresión y aislamiento social; fenómenos considerados factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares¹⁰⁹. Además, los niveles altos de leptina y grasa visceral son considerados factores predictores de depresión¹⁰⁸.

En la tabla 2 se muestran algunos hallazgos de niveles de grelina y leptina en sujetos con normopeso, sobrepeso y obesidad y su relación con desórdenes psiquiátricos.

Discusión

Los sujetos que padecen obesidad presentan mayor predisposición a desarrollar desórdenes psiquiátricos que los sujetos con normopeso. Aunque la prevalencia de desórdenes psiquiátricos no es mayor en estos, la incidencia de depresión, ansiedad, trastorno por atracón y menor autoestima social se presentan con mayor frecuencia en esta enfermedad. Es importante mencionar que la mayoría de los estudios realizados en niños, adolescentes y adultos con obesidad son correlacionales, por lo que no es posible determinar con exactitud si la psicopatología es la causa o la consecuencia de la obesidad.

A nivel neuroquímico, principalmente en área tegmentaria ventral y núcleo accumbens, se ha demostrado la actividad de la grelina como reguladora de conductas motivadas por la recompensa, por ejemplo el efecto hedónico al consumir alimentos palatables. Esto aunado al efecto de la leptina como moduladora de la actividad dopaminérgica, que al reducir la tasa de disparo de estas neuronas genera un efecto antihedónico, o el denominado anoréxico. Al respecto no existe un patrón que nos indique si los niveles a la baja o al alta de estas hormonas favorecen el desarrollo de desórdenes psiquiátricos. Los reportes son contradictorios, lo que puede ser debido a que las variables no son homogéneas entre las investigaciones realizadas; algunos reportan hallazgos en hombres, otros en mujeres, en niños, en sujetos con alteraciones metabólicas, dietas calóricas, dietas hipocalóricas y ejercicio, dietas a corto o a largo plazo, entre otros. Lo que es una constante son los niveles de grelina que aumentan antes del consumo de alimento y disminuyen después de la ingesta, siendo inferiores y sin reducción significativa después del consumo de alimento en sujetos con obesidad. Lo contrario ocurre en cuanto a leptina, ya que sujetos con obesidad presentan altos niveles y desarrollan a largo plazo resistencia al efecto de dicha hormona. Sin embargo, poco se ha estudiado respecto al efecto directo o indirecto de las hormonas gastrointestinales sobre otras áreas cerebrales que influyen en la modulación del comportamiento. Sujetos que padecen obesidad presentan mayor actividad de núcleo caudado, corteza orbitofrontal, ínsula y estriado dorsal; y menor actividad en giro frontal superior, giro frontal medial, corteza parietal e ínsula. El estudio de estas áreas nos podría ayudar a comprender la relación obesidad-trastornos psiquiátricos, considerando para ello la mayor homogeneidad de las variables en las muestras para dichos estudios y sus réplicas.

Financiación

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Bourges H. La grasa alimentaria ¿inocente o culpable? *Ciencia*. 2007.
- Mataix Verdú JM. Gasto energético. En: Mataix Verdú J, ed. *Tratado de nutrición y alimentación, Volumen 2, Situaciones fisiológicas y patológicas*. Madrid: Océano/Ergon; 2009.
- Perea Martínez A, Bárcena-Sobrino E, Rodríguez-Herrera R, et al. Obesidad y comorbilidades en niños y adolescentes asistidos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30:167–74.
- Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, et al. Obesity and mental disorders in the general population: Results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:192–200.
- Wurtman JJ. Depression and weight gain: The serotonin connection. *J Affect Disord*. 1993;29:183–92.
- Grosshans M, Vollmert C, Vollstadt-Klein S, et al. Association of leptin with food cue-induced activation in human reward pathways. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:529–37.
- OMS. Obesidad y sobrepeso 2015 [consultado 15 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295:1549–55.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición E. 2012 [consultado 10 Nov 2014]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/>
- Cebolla A, Baños R, Botella C, et al. Perfil psicopatológico de niños con sobrepeso u obesidad en tratamiento de pérdida de peso. *RPPC*. 2011;6:125–34.
- Pompa Guajardo E, Montoya Flores BI. Evaluación de la manifestación de ansiedad y depresión en niños con sobrepeso y obesidad en un campo de verano. *Psic y Salud*. 2011;21:119–24.
- Aparicio E, Canals J, Voltas N, et al. Emotional psychopathology and increased adiposity: Follow-up study in adolescents. *J Adolesc*. 2013;36:319–30.
- Calderón C, Forns M, Varea V. Implicación de la ansiedad y la depresión en los trastornos de alimentación de jóvenes con obesidad. *Nutr Hosp*. 2010;25:641–7.
- Isnard P, Quantin L, Cortese C, et al. Bulimic behaviours and psychopathology in obese adolescents and in their parents. *Int J Pediatr Obes*. 2010;5:474–82.
- Desai RA, Manley M, Desai MM, et al. Gender differences in the association between body mass index and psychopathology. *CNS Spectr*. 2009;14:372–83.
- Castellini G, Lapi F, Ravaldi C, et al. Eating disorder psychopathology does not predict the overweight severity in subjects seeking weight loss treatment. *Compr Psychiatry*. 2008;49:359–63.
- Brauhardt A, Rudolph A, Hilbert A. Implicit cognitive processes in binge-eating disorder and obesity. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2014;45:285–90.
- Lavagnino L, Amianto F, Parasiliti Caprino M, et al. Urinary cortisol and psychopathology in obese binge eating subjects. *Appetite*. 2014;83:112–6.
- Bruce AS, Holsen LM, Chambers RJ, et al. Obese children show hyperactivation to food pictures in brain networks linked to motivation, reward and cognitive control. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34:1494–500.
- Carnier J, de Piano A, de Lima Sanches P, et al. The role of orexigenic and anorexigenic factors in an interdisciplinary weight loss therapy for obese adolescents with symptoms of eating disorders. *Int J Clin Pract*. 2010;64:784–90.
- Stice E, Yokum S, Burger KS, et al. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J Neurosci*. 2011;31:4360–6.
- Yokum S, Ng J, Stice E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: A prospective MRI study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:656–64.
- Cornier MA, McFadden KL, Thomas EA, et al. Differences in the neuronal response to food in obesity-resistant as compared to obesity-prone individuals. *Physiol Behav*. 2013;110-111:122–8.
- Hassenstab JJ, Sweet LH, del Parigi A, et al. Cortical thickness of the cognitive control network in obesity and successful weight loss maintenance: A preliminary MRI study. *Psychiatry Res*. 2012;202:77–9.
- Moreno-López L, Soriano-Mas C, Delgado-Rico E, et al. Brain structural correlates of reward sensitivity and impulsivity in adolescents with normal and excess weight. *PLoS One*. 2012;7(11), e49185.
- Smucny J, Cornier MA, Eichman LC, et al. Brain structure predicts risk for obesity. *Appetite*. 2012;59:859–65.
- Kishinevsky FI, Cox JE, Murdaugh DL, et al. fMRI reactivity on a delay discounting task predicts weight gain in obese women. *Appetite*. 2012;58:582–92.
- Stoeckel LE, Murdaugh DL, Cox JE, et al. Greater impulsivity is associated with decreased brain activation in obese women during a delay discounting task. *Brain Imaging Behav*. 2013;7:116–28.
- Babiloni C, del Percio C, Valenzano A, et al. Frontal attentional responses to food size are abnormal in obese subjects: An electroencephalographic study. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:1441–8.
- Rothmund Y, Preuschhof C, Böhner G, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*. 2007;37:410–21.
- Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002;36:199–211.
- Wittekind DA, Kluge M. Ghrelin in psychiatric disorders-A review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;52:176–94.
- Mason BL, Wang Q, Zigman JM. The central nervous system sites mediating the orexigenic actions of ghrelin. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:519–33.
- Labarthe A, Fiquet O, Hassouna R, et al. Ghrelin-derived peptides: A link between appetite/reward, GH axis, and psychiatric disorders? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:163.
- Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91:449–58.
- Kyrgios I, Galli-Tsinopoulou A, Stylianou C. Ghrelin-leptin network influences serum chitinase 3-like protein 1 (YKL-40) levels in obese prepubertal children. *Regul Pept*. 2013;183:69–73.
- Reinehr T, Roth CL, Alexy U, et al. Ghrelin levels before and after reduction of overweight due to a low-fat high-carbohydrate diet in obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29:362–8.
- Wang XM, Jiang YJ, Liang L, et al. Changes of ghrelin following oral glucose tolerance test in obese children with insulin resistance. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1919–24.
- Mittelman SD, Klier K, Braun S, et al. Obese adolescents show impaired meal responses of the appetite-regulating hormones ghrelin and PYY. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:918–25.
- Prodam F, Trovato L, Demarchi I, et al. Unacylated, acylated ghrelin and obestatin levels are differently inhibited by oral glucose load in pediatric obesity: Association with insulin sensitivity and metabolic alterations. *e-SPEN Journal*. 2011;6:e109–15.
- Buss J, Havel PJ, Epel E, et al. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: Preliminary

- evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? *Appetite*. 2014;76:84–94.
42. Krohn K, Boczan C, Otto B, et al. Regulation of ghrelin is related to estimated insulin sensitivity in obese children. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1482–7.
 43. Wadden D, Cahill F, Amini P, et al. Serum acylated ghrelin concentrations in response to short-term overfeeding in normal weight, overweight, and obese men. *PLoS One*. 2012;7:e45748.
 44. Vazquez Roque MICM, Stephens DA, Jensen MD, et al. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people. *Gastroenterology*. 2011;131:1717–24.
 45. Hill BR, Rolls BJ, Roe LS, et al. Ghrelin and peptide YY increase with weight loss during a 12-month intervention to reduce dietary energy density in obese women. *Peptides*. 2013;49:138–44.
 46. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, et al. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*. 2008;7:400–9.
 47. Sun X, Veldhuizen MG, Wray AE, et al. The neural signature of satiation is associated with ghrelin response and triglyceride metabolism. *Physiol Behav*. 2014;136:63–73.
 48. Sarker MR, Franks S, Caffrey J. Direction of post-prandial ghrelin response associated with cortisol response, perceived stress and anxiety, and self-reported coping and hunger in obese women. *Behav Brain Res*. 2013;257:197–200.
 49. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, et al. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 2005;26:2274–9.
 50. Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, et al. Peripherally administered ghrelin induces bimodal effects on the mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states. *Neuroscience*. 2009;161:855–64.
 51. Skibicka KP, Hansson C, Egecioglu E, et al. Role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression. *Addict Biol*. 2012;17:95–107.
 52. Weinberg ZY, Nicholson ML, Currie PJ. 6-Hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area suppress ghrelin's ability to elicit food-reinforced behavior. *Neurosci Lett*. 2011;499:70–3.
 53. Wada N, Hirako S, Takenoya F, et al. Leptin and its receptors. *J Chem Neuroanat*. 2014;61-62:191–9.
 54. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301:E567–84.
 55. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, et al. Leptin: A review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1407–33.
 56. Tuduri E, Marroqui L, Soriano S, et al. Inhibitory effects of leptin on pancreatic alpha-cell function. *Diabetes*. 2009;58:1616–24.
 57. Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, et al. Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol*. 1998;395:535–47.
 58. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, et al. Novel B219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nat Med*. 1996;2:585–9.
 59. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305–31.
 60. Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: Hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*. 1999;22:221–32.
 61. Fei H, Okano HJ, Li C, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:7001–5.
 62. Harvey J. Leptin: A diverse regulator of neuronal function. *J Neurochem*. 2007;100:307–13.
 63. Leshan RL, Bjornholm M, Munzberg H, Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and action in the central nervous system. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14 Suppl 5:208S–12S.
 64. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64:24–34.
 65. Cammisotto P, Bendayan M. A review on gastric leptin: The exocrine secretion of a gastric hormone. *Anat Cell Biol*. 2012;45:1–16.
 66. Ford ES, Giles WH, Myers GL, et al. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*. 2003;49:1353–7.
 67. Belcher BR, Chou CP, Nguyen-Rodriguez ST, et al. Leptin predicts a decline in moderate to vigorous physical activity in minority female children at risk for obesity. *Pediatr Obes*. 2013;8:70–7.
 68. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:948–54.
 69. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546–9.
 70. Morris DL, Rui L. Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;297:E1247–59.
 71. Munzberg H, Bjornholm M, Bates SH, et al. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62:642–52.
 72. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol*. 2008;70:537–56.
 73. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001;104:531–43.
 74. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*. 1996;348:159–61.
 75. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest*. 2000;105:1827–32.
 76. Martin RL, Perez E, He YJ, et al. Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. *Metabolism*. 2000;49:1479–84.
 77. Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci*. 2002;324:127–37.
 78. Knobelspies H, Zeidler J, Hekerman P, et al. Mechanism of attenuation of leptin signaling under chronic ligand stimulation. *BMC Biochem*. 2010;11:2.
 79. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21:643–51.
 80. Munzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci*. 2005;8:566–70.
 81. DeLany J. Leptin hormone and other biochemical influences on systemic inflammation. *J Bodyw Mov Ther*. 2008;12:121–32.
 82. Corica F, Allegra A, Corsonello A, et al. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:355–60.
 83. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:2409–15.

84. Power C, Miller SK, Alpert PT. Promising new causal explanations for obesity and obesity-related diseases. *Biol Res Nurs.* 2007;8:223–33.
85. Finck BN, Kelley KW, Dantzer R, et al. In vivo and in vitro evidence for the involvement of tumor necrosis factor- α in the induction of leptin by lipopolysaccharide. *Endocrinology.* 1998;139:2278–83.
86. Janik JE, Curti BD, Considine RV, et al. Interleukin 1 α increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3084–6.
87. Kirchgessner TG, Uysal KT, Wiesbrock SM, et al. Tumor necrosis factor- α contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *J Clin Invest.* 1997;100:2777–82.
88. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: Potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med.* 1997;185:171–5.
89. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4080–2.
90. Hsueh H, Kastin AJ, Mishra PK, et al. C-reactive protein increases BBB permeability: Implications for obesity and neuroinflammation. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30:1109–19.
91. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, et al. Serum leptin levels in normal children: Relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2849–55.
92. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl).* 2004;82:4–11.
93. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292–5.
94. Fulton S, Pissios P, Manchon RP, et al. Leptin regulation of the mesoaccumbens dopamine pathway. *Neuron.* 2006;51:811–22.
95. Hommel JD, Trinko R, Sears RM, et al. Leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding. *Neuron.* 2006;51:801–10.
96. Lu XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7:648–52.
97. Zupancic ML, Mahajan A. Leptin as a neuroactive agent. *Psychosom Med.* 2011;73:407–14.
98. Monteleone P, Di Lieto A, Tortorella A, et al. Circulating leptin in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa or binge-eating disorder: relationship to body weight, eating patterns, psychopathology and endocrine changes. *Psychiatry Res.* 2000;94:121–9.
99. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:551–67.
100. Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM, et al. Elevated nocturnal profiles of serum leptin in patients with depression. *J Psychiatr Res.* 1998;32:403–10.
101. Rubin RT, Rhodes ME, Czambel RK. Sexual diergism of baseline plasma leptin and leptin suppression by arginine vasopressin in major depressives and matched controls. *Psychiatry Res.* 2002;113:255–68.
102. Zeman M, Jirak R, Jachymova M, et al. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30:387–95.
103. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin and cholesterol values in violent and non-violent suicide attempters. *Psychiatry Res.* 2008;158:87–91.
104. Jow GM, Yang TT, Chen CL. Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia. *J Affect Disord.* 2006;90:21–7.
105. Kraus T, Haack M, Schuld A, et al. Low leptin levels but normal body mass indices in patients with depression or schizophrenia. *Neuroendocrinology.* 2001;73:243–7.
106. Lawson EA, Miller KK, Blum JI, et al. Leptin levels are associated with decreased depressive symptoms in women across the weight spectrum, independent of body fat. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:520–5.
107. Deuschle M, Blum WF, Englaro P, et al. Plasma leptin in depressed patients and healthy controls. *Horm Metab Res.* 1996;28:714–7.
108. Milaneschi Y, Sutin AR, Terracciano A, et al. The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;42:1–10.
109. Hafner S, Zierer A, Emeny RT, et al. Social isolation and depressed mood are associated with elevated serum leptin levels in men but not in women. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36:200–9.
110. Barim AO, Aydin S, Colak R, et al. Ghrelin, paraoxonase and arylesterase levels in depressive patients before and after citalopram treatment. *Clin Biochem.* 2009;42:1076–81.
111. Kurt E, Guler O, Serteser M, et al. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neurosci Lett.* 2007;426:49–53.
112. Ozsoy S, Besirli A, Unal D, et al. The association between depression, weight loss and leptin/ghrelin levels in male patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015;37:31–5.
113. Kluge M, Schussler P, Schmid D, et al. Ghrelin plasma levels are not altered in major depression. *Neuropsychobiology.* 2009;59:199–204.
114. Matsuo K, Nakano M, Nakashima M, et al. Neural correlates of plasma acylated ghrelin level in individuals with major depressive disorder. *Brain Res.* 2012;1473:185–92.
115. Schanze A, Reulbach U, Scheuchenzuber M, et al. Ghrelin and eating disturbances in psychiatric disorders. *Neuropsychobiology.* 2008;57:126–30.
116. Olszanecka-Glinianowicz M, Zahorska-Markiewicz B, Koce-lak P, et al. Is chronic inflammation a possible cause of obesity-related depression? *Mediators Inflamm.* 2009;2009:439107.
117. Gecici O, Kuloglu M, Atmaca M, et al. High serum leptin levels in depressive disorders with atypical features. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59:736–8.
118. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, et al. Leptin in depressed women: Cross-sectional and longitudinal data from an epidemiologic study. *J Affect Disord.* 2008;107:221–5.
119. Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, et al. Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. *J Clin Psychiatry.* 2012;73:1205–11.
120. Hafner S, Baumert J, Emeny RT, et al. Sleep disturbances and depressed mood: a harmful combination associated with increased leptin levels in women with normal weight. *Biol Psychol.* 2012;89:163–9.
121. Ishitobi Y, Kohno K, Kanehisa M, et al. Serum ghrelin levels and the effects of antidepressants in major depressive disorder and panic disorder. *Neuropsychobiology.* 2015;66:185–92.
122. Rouach V, Bloch M, Rosenberg N, et al. The acute ghrelin response to a psychological stress challenge does not predict the post-stress urge to eat. *Psychoneuroendocrinology.* 2007;32:693–702.
123. Brennan AM, Fagnoli JL, Williams CJ, et al. Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:926–31.
124. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, et al. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women,

- but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:243–50.
125. Gluck ME, Yahav E, Hashim SA, et al. Ghrelin levels after a cold pressor stress test in obese women with binge eating disorder. *Psychosom Med*. 2014;76:74–9.
 126. Munsch S, Biedert E, Meyer AH, et al. CCK, ghrelin, and PYY responses in individuals with binge eating disorder before and after a cognitive behavioral treatment (CBT). *Physiol Behav*. 2009;97:14–20.
 127. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, et al. Opposite modifications in circulating leptin and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum. *Mol Psychiatry*. 2002;7:641–6.
 128. Adami GF, Campostano A, Cella F, et al. Serum leptin concentration in obese patients with binge eating disorder. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1125–8.
 129. Emul HM, Serteser M, Kurt E, et al. Ghrelin and leptin levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1270–4.
 130. Geliebter A, Gluck ME, Hashim SA. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr*. 2005;135:1326–30.
 131. Troisi A, Di Lorenzo G, Lega I, et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology*. 2005;81:259–66.
 132. Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, et al. Serum leptin levels in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;59:189–93.
 133. Birkás Kováts D, Palik E, Faludi G, et al. Possible connection between ghrelin, resistin and TNF-alpha levels and the metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2005;7:132–9.
 134. Togo T, Hasegawa K, Miura S, et al. Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172:230–2.
 135. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, et al. Serum leptin and cholesterol levels in schizophrenic patients with and without suicide attempts. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;108:208–14.
 136. Wang HC, Yang YK, Chen PS, et al. Increased plasma leptin in antipsychotic-naïve females with schizophrenia, but not in males. *Neuropsychobiology*. 2007;56:213–5.