

Fisiología de la leptina y su implicación en la regulación del apetito

Resumen

El estudio de la regulación del metabolismo energético supone un campo ampliamente estudiado desde tiempo atrás. Sin embargo no será hasta el descubrimiento de la leptina cuando se comience a investigar profundamente sobre la homeostasis energética. La leptina fue descubierta en el contexto de sus efectos sobre el control de la alimentación y del gasto energético, tratándose de una proteína de la familia de las citocinas, siendo su receptor, similar al de éstas. Dicha proteína participa en procesos tales como regulación del peso corporal, de la alimentación y del gasto energético, reproducción, función inmune, y probablemente en muchos otros procesos aún por determinar. El objetivo de este trabajo ha sido llevar a cabo una revisión profunda sobre la fisiología de la leptina, principales procesos orgánicos en los que interviene y su implicación en el desarrollo de cuadros como la obesidad.

Palabras clave: Leptina. Obesidad. Balance energético.

Summary

The study of the regulation of energy metabolism is a widely studied area for some time. Clutchless not until the discovery of leptin when they start to investigate deeply on energy homeostasis. Leptin was discovered in the context of their effects on the control of feeding and energy expenditure in the case of a protein family of cytokines, and its receptor, similar to these. This protein is involved in processes such as regulation of body weight, food and energy expenditure, reproduction, immune function, and probably many other processes to be determined. The aim of this study was to conduct a thorough review of the physiology of leptin, leading the organic processes involved and their involvement in the development of cadres such as obesity.

Key words: Leptin. Obesity. nergy balance.

Introducción

El descubrimiento de la leptina a finales de 1994 por Jeffrey Friedman, supuso el comienzo de una importante etapa de ampliación del conocimiento sobre las principales biomoléculas que intervienen en la regulación del contenido graso, en nuestro organismo y en el balance energético corporal. Estos avances han posibilitado una mejora en el conocimiento del tejido adiposo pasando a considerarse como una glándula endocrina de importancia vital en el metabolismo de la grasa, siendo el este tejido responsable de la síntesis de la hormona leptina la cual va a intervenir en la regulación de la ingesta alimentaria y en el balance energético del organismo. Su potencial participación en la génesis de trastornos como la obesidad abre importantes expectativas para el tratamiento de la obesidad a edades tempranas^{1,2}.

La regulación del peso y de la composición corporal mantiene una estrecha relación con el balance energético³. El adecuado mantenimiento de éste último dependerá de la existencia de un balance energético negativo, circunstancia sólo presente cuando la energía ingerida a través de los alimentos es gastada por el organismo a través del metabolismo basal, actividad física y efecto termogénico de los alimentos⁴. En este sentido, en el niño y al igual que en el adulto, la obesidad nutricional o exógena es el resultado de un desequilibrio mantenido en el tiempo entre la ingesta y el gasto energético de los sujetos^{5,6}. Actualmente se sabe como para el mantenimiento del peso corporal a lo largo de la vida es necesario que el balance energético esté controlado por toda una serie de señales tanto aferentes como eferentes, que se encargarán a su vez de mantener en proporciones estables el volumen energético total de reserva del organismo.

Por su parte y desde un punto de vista genético, estudios en gemelos homocigóticos muestran que hasta un 75% de las variaciones en el índice de masa corporal (IMC, Kg/m²) se puede atribuir a factores genéticos⁷⁻⁹; es decir, el genotipo es un factor

Emilio González Jiménez¹

M^a José Aguilar Cordero¹

Judit Álvarez Ferre²

Jacqueline Schmidt Rio-Valle¹

¹Departamento de Enfermería
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Granada
²Unidad de Hospitalización Crónica
Hospital Universitario "San Rafael". Granada

Correspondencia:
Emilio González Jiménez
E-mail: emigoji@ugr.es
Departamento de Enfermería
Facultad de Ciencias de la Salud
Avda. de Madrid s/n
18071
Universidad de Granada
Granada

crucial en relación con la magnitud de la reserva de grasa corporal y/o el desarrollo de la obesidad. No obstante, y a pesar de estar sujeta a la ingesta y del gasto energético, la regulación del depósito de grasa dependerá además de toda una serie de factores tales como influencias medioambientales, metabólicas, nerviosas, conductuales, endocrinas y genéticas. Estudios a partir de modelos animales con cuadros de obesidad genética han supuesto las bases para posteriormente profundizar en el complejo proceso que representa la regulación del peso corporal u homeostasis energética. Por el momento se carece de evidencia científica sólida respecto de la existencia de pacientes obesos a causa de alteraciones monogénicas, sino que más bien, el origen de ésta parece ser multifactorial y en su caso, el factor genético debido a múltiples alteraciones a éste nivel. Luego se trata de una afectación multigenética^{10,11}.

Regulación y detección de los niveles plasmáticos de leptina

Al igual que en ratones, el homólogo del gen *ob* en humanos se encuentra ubicado a nivel del brazo largo del cromosoma 7¹². Dicho gen codifica una proteína de 167 aminoácidos con peso molecular de 16 kD denominada leptina. Dicha hormona de naturaleza peptídica es secretada a la sangre por diferentes estructuras y órganos entre los que cabe destacar el tejido adiposo blanco, y en menor medida por la placenta, el estómago y las células estelares del hígado^{13,14}. Ahora bien, dentro del tejido adiposo existen diferencias en cuanto a la capacidad de secreción de leptina. Esta circunstancia se verá influida por la localización del tejido adiposo. Así, las principales regiones adiposas donde la producción de leptina resulta mayor son a nivel del tejido adiposo subcutáneo, retroperitoneal, omental, y en tejidos grasos adyacentes a las vías linfáticas^{15,16}. Respecto de la síntesis y concentraciones circulantes de leptina, hemos de mencionar como ambos factores mantienen una relación directa con el volumen de grasa almacenada, de tal forma que a medida que los depósitos de grasa aumentan, las concentraciones de leptina circulantes se elevarán en tanta proporción como la cantidad de grasa lo haga¹⁷. Al igual que otras hormonas, la leptina presenta un ritmo de secreción pulsátil aunque sujeto a variaciones diurnas teniendo su mayor secreción durante las primeras horas de la mañana para ir disminuyendo a medida que avanzamos hacia el mediodía¹⁸. A pesar de ello, su patrón de secreción resulta similar al de otras hormonas como la prolactina (PRL), tirotrópina (TSH), la melatonina o los ácidos grasos libres, mientras que es opuesto al del

cortisol o de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). En el caso de la mujer, los pulsos de secreción de leptina son similares a los de la hormona luteinizante (LH) y el estradiol.

En relación con el factor sexo, éste representa otro de los factores implicados en el volumen de leptina y sus concentraciones circulantes. Por lo general, las concentraciones de leptina suelen ser mayores en el sexo femenino que entre los varones con independencia de su correlación con los valores en el índice de masa corporal (IMC), el porcentaje de grasa corporal, el grosor de los pliegues de la piel o la edad. Esta circunstancia tiene su justificación en varios aspectos, entre los que destacan una producción de leptina por unidad de masa grasa mayor en mujeres (75%) que en los hombres. Esta circunstancia, tiene su explicación en una mayor concentración de grasa a nivel subcutáneo teniendo en cuenta que es el tejido adiposo subcutáneo el principal productor de leptina. Además, la mayor concentración de estrógenos en la mujer inducirá a la expresión de leptina *in vivo* en humanos, e incluso modificar incrementando la sensibilidad de los tejidos a la hormona¹⁹. Finalmente, podemos concluir la existencia de una mayor producción de leptina en mujeres que en hombres debido a su mayor composición de grasa subcutánea.

Si bien, ante situaciones de ayuno que cursan con restricción calórica, las concentraciones de leptina disminuirán de acuerdo a la reducción de las reservas de grasas orgánicas²⁰. Resultado de esta reducción en las concentraciones de leptina tendrá lugar un aumento del apetito acompañado de una disminución considerable del gasto energético. Sin embargo, esta disminución en sus concentraciones resultará ser mayor en mujeres que en hombres, circunstancia que podría explicar la mayor facilidad de las mujeres para la recuperación ponderal tras periodos de restricción calórica con pérdida de peso. Esto parece indicar que la leptina, secretada por los adipocitos, sea una señal aferente hacia el hipotálamo, que atraviesa la barrera hematoencefálica y es capaz de modular mediante mecanismos de retroalimentación negativa el tamaño de los depósitos grasos, es decir de regular el balance energético a corto y a largo plazo^{21,22}.

Con todo ello, además de la adiposidad, el balance energético o las hormonas, existen otros factores (en este caso intrínsecos de los adipocitos) que como ciertas citocinas o factores de la transcripción podrían ejercer un efecto regulador en la síntesis de leptina y sus concentraciones circulantes²³. Entre estas moléculas cabría destacar en primer lugar el papel del factor de necrosis tumoral (TNF α) y su implicación sobre las concentraciones de leptina^{24,25}. Se ha demostrado como éste induce la expresión de leptina

en modelos animales. Por su parte, la interleucina 1 (IL-1) parece describir efectos similares sobre las concentraciones de leptina.

Con relación a su detección en sangre, ésta se lleva a cabo mediante un procedimiento denominado radioinmunoanálisis que utiliza I_{125} y leptina recombinante como estándar. Los valores de referencia considerados como normales por dicho método son en el caso de la mujer de 4,1 a 25 ng/mL y en hombres de 1,2 a 9,5 ng/mL.

Funciones fisiológicas de la leptina

La evidencia científica disponible muestra como la leptina interviene en numerosas funciones fisiológicas las cuales tendrán su ejecución bien a nivel del sistema nervioso central (SNC) o en órganos periféricos (Figura 1). Sobre el sistema nervioso central (SNC), la leptina actúa a nivel de receptores específicos provocando una inhibición de la ingesta por pérdida del apetito²⁶. De este modo, la leptina interviene en el mecanismo de control a mediano y largo plazo del balance energético²⁷.

De acuerdo con estudios recientes, la leptina actúa dirigiéndose al SNC y encargándose de modular los procesos neuroendocrinos que intervienen en las diversas respuestas adaptativas y comportamientos²⁸.

Así, en ratones *ob/ob*, la administración sistémica o intracerebro-ventricular de leptina así como también por vía intranasal²⁹ provocaran una disminución del apetito y de las reservas grasas corporales. En este sentido parece lógico que las concentraciones plasmáticas de leptina en humanos se correlacionen con la masa grasa total. Pues bien, en el caso de sujetos obesos, estos suelen presentar niveles de leptina elevados.

La leptina participa en un sinfín de procesos entre los que cabe destacar por su importancia la respuesta inflamatoria³⁰, en tanto que dicha hormona posee capacidad para estimular e iniciar la proliferación de las células T CD4+ así como de ciertas citocinas^{26,27} (Figura 2). Desde un punto de vista sexual y de desarrollo, la leptina cobra una especial relevancia en el inicio de la pubertad y con ello en la reproducción. Esta capacidad para modular el inicio de una edad sexualmente efectiva tiene su origen en la estrecha intercomunicación que dicha hormona posee con el hipotálamo. A través del eje hipotálamo-hipofisario, la leptina informara a dicho órgano sobre el volumen orgánico total existente de masa grasa para el inicio de la pubertad femenina y la reproducción. La leptina posee además la capacidad de incrementar las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante, hormona folículo estimulante y testosterona. En el caso de pacientes femeninos obesos, estos

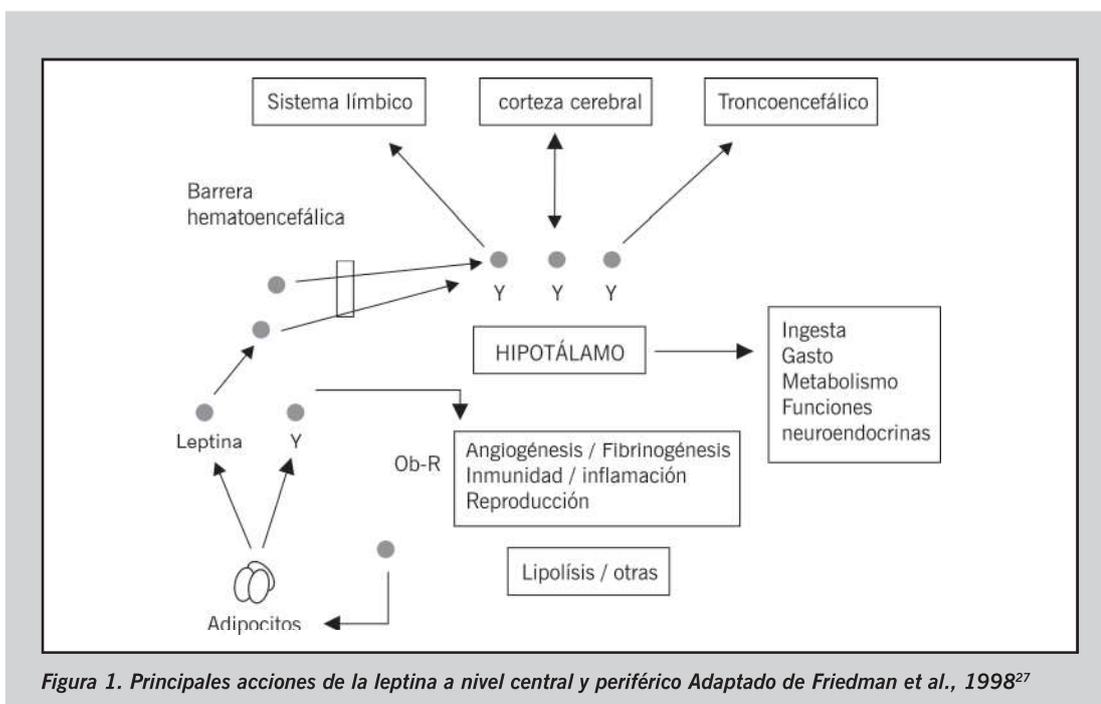
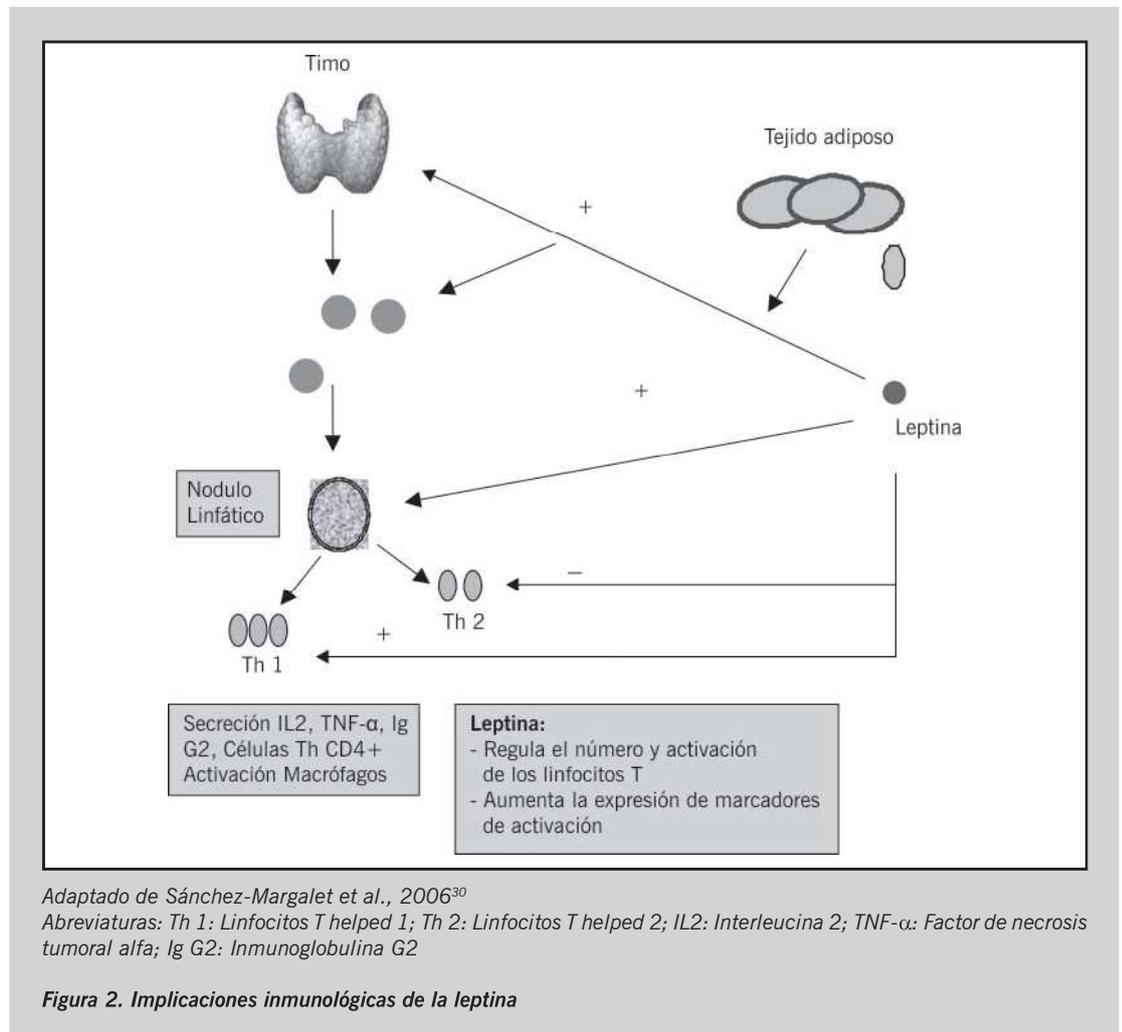


Figura 1. Principales acciones de la leptina a nivel central y periférico Adaptado de Friedman et al., 1998²⁷



suelen desarrollar una resistencia central a la leptina, originándose alteraciones gonadales como cuadros de amenorrea. Pues bien, la administración de leptina en estas pacientes no sólo mejora sus cuadros de amenorrea sino que generalmente los corrige.

Otra de las principales funciones de la leptina es su capacidad para estimular la función angiogénica. Si bien, del mismo modo que potencia la creación de nuevos vasos sanguíneos, la leptina posee una gran capacidad para elevar la presión arterial. Dicho incremento en las cifras de la presión arterial suele venir acompañado de una reducción del flujo plasmático renal aumentando con ello la resistencia renal vascular y la frecuencia cardíaca. Teniendo en consideración tales aspectos, resulta obvio plantear

como en aquellas personas obesas, el exceso de leptina jugará un papel crucial en el desarrollo de trastornos como la hipertensión³¹.

Se ha verificado una cierta capacidad para intervenir a nivel ocular y ante enfermedades relacionadas con la diabetes mellitus. Así, se ha comprobado como aquellos pacientes que muestran concentraciones más elevadas de leptina en el ojo muestran una mayor probabilidad de padecer retinopatía diabética. Considerando la capacidad de la leptina para inducir la angiogénesis, la terapia con leptina podría ser una opción útil para enlentecer sino evitar las alteraciones oculares derivadas de la diabetes mellitus³². La leptina además posee la capacidad de modificar el metabolismo glucídico y de estimular la lipólisis en

el adipocito provocando alteraciones en el reparto lipídico del tejido muscular. Promueve la termogénesis en el tejido adiposo marrón e incrementa la síntesis de los ácidos grasos en el hígado.

Interacción metabólica de la leptina con la insulina y otras citocinas

La existencia de estados de resistencia a la insulina y a la leptina en individuos obesos, así como por la clara asociación existente entre obesidad y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), ha determinado el desarrollo de numerosas investigaciones en este sentido.

La DMNID se caracteriza por un estado severo de resistencia a la insulina asociado con hiperglicemia, lo que ha permitido postular a la leptina como la responsable de las relaciones entre obesidad y resistencia a la insulina y entre obesidad y DMNID³³. La evidencia disponible demuestra que en los adipocitos de rata, la leptina disminuye la unión de la insulina con sus receptores³⁴. Además de su notoria acción lipolítica sobre estas células, la leptina también inhibe los efectos antilipolítico y lipogénico de la insulina³⁵, aunque tal efecto aún no se haya demostrado en adipocitos humanos.

Ahora bien, leptina e insulina se regulan mutuamente. Así, la leptina inhibe la producción de insulina en las células β del páncreas³⁶, mientras que la insulina estimula la producción de leptina en el adipocito. En este sentido, la leptina y la insulina afectan a las vías de señalización intracelular comunes y a las proteínas IPS, indicio de la importancia de su interacción fisiológica. Se ha demostrado que en el tejido adiposo de ratas³⁷ y del hombre³⁸, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), citocina producida por las células del sistema inmune y por el tejido adiposo, estimula la expresión y por tanto la producción de la leptina. Por otro lado, la interleucina 1- β también disminuye la expresión y la producción de leptina, mientras que las interleucinas 6 y 8 no la afectan³⁹.

Leptina, señales y vías reguladoras del apetito

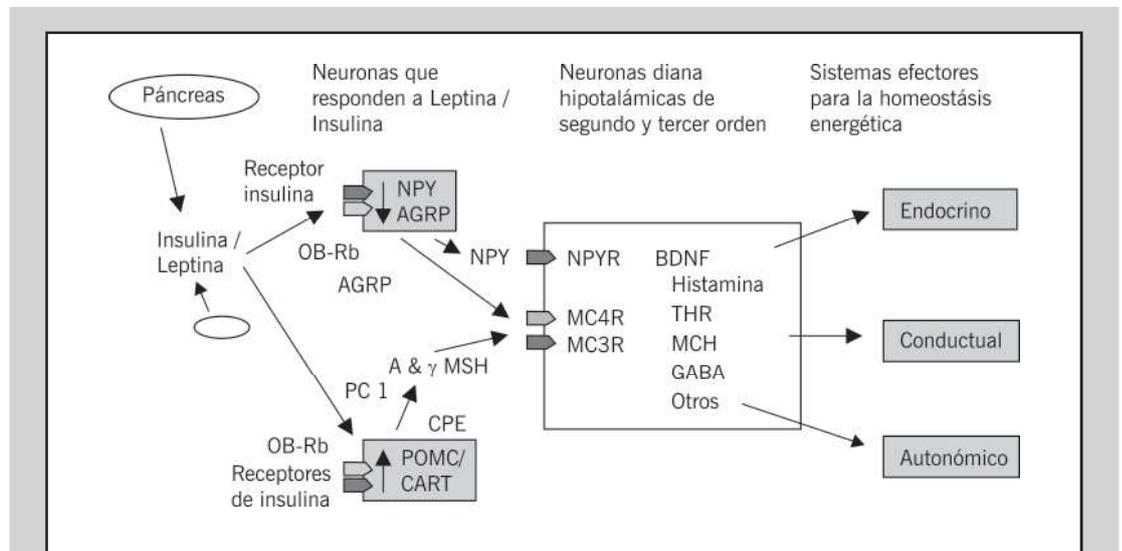
El receptor de la leptina fue descrito por primera vez en 1995 por Tartaglia et al utilizando para ello leptina marcada e identificando su existencia en los plexos coroideos de ratón^{40,41}.

Existe una amplia variedad de formas del receptor en humanos esto es, formas cortas y largas. Por su estructura y en su forma corta, el receptor se compone

de una región externa o receptora compuesta por 816 aminoácidos y de un dominio transmembrana de 34 aminoácidos. En la forma larga, se compone de un dominio efector constituido por 303 aminoácidos y responsable de la activación de señales intracelulares⁴². En la actualidad, se sabe como las formas largas predominan en el hipotálamo y sus funciones son mediar en las acciones de la leptina a nivel del sistema nervioso central (SNC). Las isoformas cortas, se encuentran en los demás tejidos y sus principales funciones son la regulación del sistema inmune y el transporte de la leptina⁴³.

Desde un punto de vista anatómico, los receptores de leptina estarán localizados en los núcleos arcuato, paraventricular (PVN) y en las áreas hipotalámicas ventromedial (VMH), lateral (LH) y dorsomedial (DMH). En el caso de las áreas VMH y LH ambas tendrán influencias dentro y fuera del hipotálamo regulando con ello la actividad de los sistemas parasimpático y simpático. Luego estas regiones hipotalámicas expresarán neuropéptidos implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y del peso corporal⁴⁴. Por su parte, el neuropéptido Y (NPY) constituye un agente orexígeno muy potente, cuyas concentraciones están aumentadas en los ratones *ob/ob*. En un sistema homeostático tan complejo como éste también participan otros neuropéptidos como consecuencia de su activación por la leptina^{45,46}. Es el caso de diversos agentes anorexígenos que como la colecistoquinina, bombesina e insulina potencian el efecto anoréctico de la leptina. Del mismo modo, se ha comprobado como la leptina incrementa los niveles de ARNm de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), cuya actividad a nivel del núcleo paraventricular se traduce en una disminución de la ingesta y en el aumento del gasto energético. Luego en base a todo lo anterior, podemos establecer como las concentraciones elevadas de leptina serán detectadas por diferentes grupos de neuronas hipotalámicas. Ante situaciones de ayuno prolongado, la leptina disminuirá activándose diferentes mecanismos implicados en la respuesta adaptativa generada ante situaciones de inanición y que se traducirán en distintos procesos a nivel metabólico, hormonal y de comportamiento. Por su parte, la ganancia ponderal de peso subsiguiente a períodos de alimentación generará un incremento en las concentraciones de leptina activando respuestas metabólicas diversas todas ellas orientadas a establecer un balance energético negativo⁴⁷ (Figura 3).

Ahora bien, otros autores, en sus estudios iniciales con ratones obesos y diabéticos, plantearon la existencia en ellos de una leptino-resistencia a nivel hipotalámico⁴⁸. En el caso de humanos, este modelo de leptino-resistencia ha sido ampliamente aceptado



Adaptado de: Melissa Crocker et al., 2009¹⁴

Abreviaturas: AGRP: agouti-related protein; NPY: Neuropeptide Y; MSH: melanocyte stimulating hormone; POMC: proopiomelanocortin; CART: Cocaine-amphetamine-related transcript; PC 1: prohormone convertase 1; CPE: Carboxypeptidase E; MC3R: Melanocortin Receptor 3; MC4R: melanocortin receptor 4; GABA: gamma amino butyric acid; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; MCH: melanocyte-concentrating hormone; TRH: thyrotropin releasing hormone

Figura 3. Principales vías efectoras y señalización de la leptina

postulándose como causa probable defectos a nivel del receptor de la misma⁴⁹. Del mismo modo, alteraciones a nivel de los receptores del plexo coroideo y la saturación del transporte hematoencefálico podrían ser otras de las causas de obesidad importantes⁵⁰. Esta condición de resistencia a la leptina en obesos (a pesar de mostrar un exceso de leptina) será la responsable de su apetito exagerado (hiperfagia).

Los sujetos obesos en su mayoría expresan leptina lo que indica que las mutaciones en el gen ob son poco frecuentes en ellos^{51,52}. Se han descrito alteraciones genéticas entre individuos que poseen deleciones en el gen de la leptina cursando con amenorrea y obesidad extrema⁵² lo que pone de manifiesto las primeras descripciones de mutaciones entre genes de leptina o a nivel de sus receptores en sujetos obesos⁵³⁻⁵⁵.

Bibliografía

1. Yeste D, Gómez L, Potau N, Gussinyé M, Carrascosa A. Leptina: implicaciones clínicas. *An Esp Pediatr* 1998; (supl 111):36-42.
2. Auwerx J, Staels B. Leptina. *Lancet (Ed Esp)* 1998; 33:57-61.
3. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197.
4. SEEDO. SEEDO´ 2000 consensus for the evaluation for overweight and obesity and the assessment of obesity management. *Med Clin* 2000;115:587-97.
5. Martínez JA, Frühbeck G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *J Physiol Biochem* 1996;52:255-58.
6. Frühbeck G, Sopena M, Martínez JA, Salvador J. Nutrición, balance energético y obesidad. *Rev Med Navarra* 1997;41:47-54.
7. Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(2):18-27.
8. Martínez Murado P, De Pablos Velasco PL. Nuevas perspectivas de la obesidad. *Rev Clin Esp* 1997;197:303-5.
9. Orera M. Aspectos genéticos de la obesidad. En: Moreno B, Monereo S, Alvarez J, editores. *Obesidad: presente y futuro*. Madrid: Grupo Aula Médica 1997;51-8.
10. Warden CH, Fisler JS. Molecular genetics of obesity. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editores. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998:223-42.

11. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, *et al.* The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* (Silver Spring) 2006;1 (4):529.
12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
13. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70.
14. Melissa Crocker MBA, Jack A Yanovski MD. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38 (3):525-48.
15. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-37.
16. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(3):197-208.
17. Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13.
18. Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: an autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev* 1979;59:719-809
19. Bray GA. Obesity, fat intake, and chronic disease. En: Bloom F.E, Kipfer DJ. Editores. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Nueva York: Raven Press; 1995;1591-1608
20. Mohamed-Ali V, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity* 1998;22:1145-58.
21. Paul T, John HB. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Nutrition Soc* 2001;60:329-339.
22. Fruhbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004;2(3):197-208.
23. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin-resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745-51.
24. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-19.
25. Banks WA, Lebel CR. Strategies for the delivery of leptin to the CNS target. *J Drug* 2002;10(4):297-308.
26. Abhiram S. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004;145(6):2613-20.
27. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395:763-70
28. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M: Inhibition of appetite by nasal leptin administration in rats. *Int J Obes* 2005;29:858-63.
29. Chan JL, Bullen J, Stoyneva V, Depaoli AM, Addy C, Mantzoros CS. Recombinant methionyl human leptin administration to achieve high physiologic or pharmacologic leptin levels does not alter circulating inflammatory marker levels in humans with leptin sufficiency or excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1618-24.
30. Sánchez-Margalet V, Fernández P, González C, Santos J. Leptina y sistema inmune. *Rev Esp Obes* 2006;4 (4):221-30
31. Chan JL, Moschos SJ, Bullen J, Heist K, Li X, Kim YB, *et al.* Recombinant methionyl human leptin administration activates signal transducer and activator of transcription 3 signaling in peripheral blood mononuclear cells in vivo and regulates soluble tumor necrosis factor- α receptor levels in humans with relative leptin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1625-31.
32. Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology* 1998;115:997-1001
33. Ceddia RB, Heikki AK, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J* 2002;16:1163-1176.
34. Walder K, Filippis A, Clark S, Zimmer P, Collier GR. Leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes. *J Endocrinol* 1997;155:R5-R7.
35. Rodríguez VM, Macarulla MT, Echevarría E, Portillo MP. Lipolysis induced by leptin in rat adipose tissue from different anatomical locations. *Eur J Nutr* 2003;42:149-153.
36. Seufert J. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53 Supl. 1: 152-158.
37. Sarraf P, Frederich RA, Turner EM, *et al.* Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171-175.
38. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997;82:4080-4082.
39. Bruun JM, Pedersen SB, Kristensen K, Richelsen B. Effects of pro-inflammatory cytokines and chemokines on leptin production in human adipose tissue in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 2002;190:91-99.
40. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways. *Cell* 1998;92:437 - 40.
41. Simón E, Del Barrio AS. Leptina y obesidad. *Anales Sis San Navarra* 2002; 25 (Supl. 1):53-64
42. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-42.

43. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem* 1997; 272:6093-96.
44. Pirisi A. Leptin linked to blood clots in obesity. *Lancet* 2002; 359: 1215
45. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 2008; 94: 637 - 42.
46. Theodore Kelesidis MD, Iosif Kelesidis MD, Sharon Chou MD, Christos S, Mantzoros MD. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Ann Intern Med* 2010;152:93-100.
47. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet* 1998;351:737-41.
48. Coleman DL. Obesity and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia* 1978;14:141-8.
49. Pisabarro R. et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1999;15:43-8.
50. Mockus I. Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad. *Salud UIS* 2001;33:84-9.
51. Farooqi IS, Rau H, Whitehead J, O'Rahilly S. Ob gene mutations and human obesity. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:471-75.
52. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin et al. Absence of mutations in human ob gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes* 1996;45: 679-82.
53. Strobel A, Camoin TIL, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature* 1998;18:213-15.
54. Reed DR, Ding Y, Xu W, Cather C, Green ED, Price A. Extreme obesity may be linked to markers flanking the human ob gene. *Diabetes* 1996;45:691-94.
55. Clement K, Garner C, Hager J, Philippi A, Leduc C, Carey A et al. Indication for linkage of the human OB gene region with extreme obesity. *Diabetes* 1996;45:687-90.