

## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Leptina, embarazo y reproducción

**A. Henríquez<sup>a</sup>, A. Tejerizo-García<sup>b</sup>, S.P. González-Rodríguez<sup>a</sup>, M. Belloso<sup>a</sup>,  
M. de Marino y Caba<sup>a</sup>, A. Villalba<sup>a</sup>, L. Hernández-Hernández<sup>a</sup>, M.A. Ruiz<sup>a</sup>,  
J.L. Lanchares<sup>a</sup> y L.C. Tejerizo-López<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

<sup>b</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

## INTRODUCCIÓN

La leptina fue descubierta en el año 1994<sup>1</sup>. Esta proteína, producida por el gen *ob* en las células adiposas, pertenece a las citocinas y desempeña un importante papel en la regulación de la saciedad y del balance energético por medio de vías adipo-hipotálamo-hipofisarias. La leptina interviene igualmente en el desencadenamiento de la pubertad<sup>2</sup> y la reproducción<sup>3</sup>. Los ratones *ob/ob* deficientes en leptina son obesos y estériles. La administración de leptina exógena a estos ratones normaliza su peso y restaura su fertilidad<sup>4</sup>. Por el contrario, la leptina no parece indispensable en el mantenimiento del embarazo.

## LEPTINA Y EJE CEREBRO-INTESTINO-TEJIDO ADIPOSO

La energía «de reserva a largo plazo» almacenada en forma de grasa en el tejido adiposo se mantiene homeostáticamente por un sistema hipotalámico denominado hipostato o adipostato<sup>5</sup>. Los impulsos que llegan a este sistema son numerosos, incluidas señales hormonales, nutricionales y vagales agudas de las sensaciones de hambre y saciedad, las señales de energía, de las reservas a largo plazo, procedentes de la leptina del tejido adiposo y de las potentes señales olfatorias, visuales, emocionales y cognitivas procedentes de los centros cerebrales superiores. Entre los impulsos de salida destacan los dirigidos tanto a la ingesta de energía, especialmente los determinados por la conducta de alimentación, como al gasto de energía procedente del metabolismo basal, la actividad voluntaria e involuntaria y la termogénesis inducida por la dieta. Por lo tanto, la homeostasis de la energía se mantiene a través de un complicado eje (hipotálamo-

tronco encefálico-órgano diana) conocido como eje cerebro-intestino-tejido adiposo (fig. 1)<sup>6</sup>.

La regulación del metabolismo y la conducta de la alimentación están determinados por los mecanismos de control a corto y largo plazo. El control a corto plazo implica el inicio y la finalización de las comidas. Un principal factor determinante de la cantidad de alimento ingerida es la percepción de la sensación de saciedad, que se produce durante la ingestión, por impulsos nerviosos, endocrinos y nutricionales. Por ejemplo, la distensión intestinal y la liberación de péptidos gastrointestinales como la colecistocinina llevan a finalizar la ingesta. Los valores plasmáticos de ghrelina, un péptido orexígeno, presentan un claro aumento preprandial y una disminución posprandial, lo que iría a favor de un posible factor fisiológico en el ser humano para iniciar la comida<sup>7</sup>. Las señales que a largo plazo reflejan los depósitos energéticos globales del organismo, como la leptina, derivada de los adipocitos, actúan como señal al sistema nervioso central (SNC) para que se produzcan cambios en la conducta relacionada con la alimentación y el gasto de energía. Todos estos factores, tanto a corto como a largo plazo, son coordinados por el eje cerebro-intestino-tejido adiposo para responder a los cambios de la homeostasis de la energía (fig. 1)<sup>6</sup>.

## Bioquímica y evolución de la leptina

Un avance significativo en la comprensión de la homeostasis de la energía en el ser humano fue la identificación de la base de los síndromes de obesidad monogénicos descritos en los ratones *ob/ob* y *db/db*<sup>8,9</sup>. Los experimentos de parabiosis, en que se realizaba una «fusión» quirúrgica de ratones para permitir la transferencia de moléculas de uno a otro, permitió hace 30 años establecer la hipótesis de que los ratones *ob/ob* y *db/db* presentaban un déficit en su receptor afín. En 1994 se consiguió la clonación del gen *ob*,

Aceptado para su publicación el 7 de septiembre de 2005.

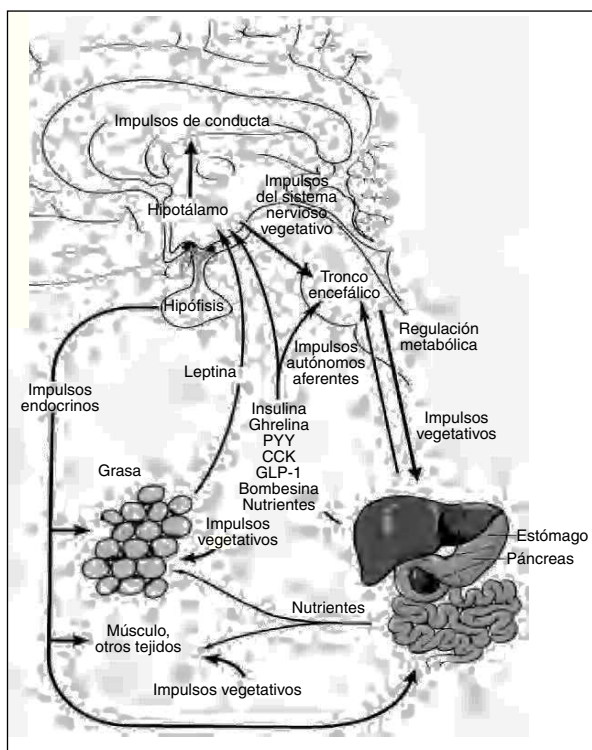


Fig. 1. Regulación de la homeostasis de la energía por el eje cerebro-intestino-adiposo<sup>6</sup>. CCK: colecistocinina; GLP-1: péptido tipo glucagón; PYY: péptido YY.

que codifica a un solo miembro de la familia de citocinas denominado actualmente leptina (del griego *leptos*, que significa delgado [fig. 2])<sup>6</sup>. La proteína leptina ha mostrado recientemente un carácter conservador en la línea evolutiva, como lo demuestra que la leptina humana y la del ratón presenten una homología del 84%.

Hasta ahora la leptina se ha encontrado en los pájaros, pero no en los peces ni en los anfibios. Esta proteína está formada por 167 aminoácidos, tiene una masa de 16 kDa y circula por la sangre a unas concentraciones proporcionales con la cantidad de los depósitos de grasa. En la sangre, la leptina circula tanto en forma de proteína libre como en una isoforma soluble de su receptor (Ob-Re). Su secreción es de tipo pulsátil y muestra un ritmo con un máximo nocturno (entre la 1 y las 2 de la mañana) y un mínimo al mediodía (fig. 3)<sup>7,10</sup>. La leptina es segregada principalmente por los adipocitos. Sin embargo, también existen valores menores de expresión regulada de leptina en el músculo esquelético<sup>11</sup>, la placenta y el estómago.

Como hemos dicho, los adipocitos producen la leptina y la segrega al torrente sanguíneo. La leptina tiene efectos pleiotrópicos en la ingesta de alimentos, la regulación neuroendocrina hipotalámica, la función reproductora y el gasto energético<sup>12,13</sup>. Existe una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de leptina y el índice de masa corporal (IMC) o el porcentaje de grasa corporal<sup>14</sup>. Sin embargo, puede observarse una considerable variabilidad en las concentraciones de leptina en las personas con el mismo IMC, lo que sugiere que la producción de leptina también está regulada por otros factores diferentes de la propia masa del tejido adiposo.

Los valores de leptina disminuyen rápidamente en las primeras 12 h de iniciado el ayuno. Por el contrario, aumentan como respuesta a la sobrealimentación<sup>15</sup>. Por este motivo las concentraciones plasmáticas de leptina reflejan la masa de tejido adiposo y están influidas por el balance energético. Con esta perspectiva, la leptina es una señal bidireccional que varía según la regulación fisiológica entre los estados de ayuno e ingesta. Las concentraciones plasmáticas de leptina aumentan con el incremento de la masa grasa y disminuyen rápidamente durante la fase inicial del ayuno. En el momento actual, la importancia relativa de los efectos periféricos frente a los efectos centrales de la leptina permanece todavía por dirimir<sup>16,17</sup>.

### Efectos de la leptina en el hipotálamo y los ejes neuroendocrinos

La disminución de las concentraciones de leptina que se produce a consecuencia de una pérdida de masa adiposa, como en la anorexia nerviosa, la pérdida de peso causada por la dieta o el ejercicio físico o en el ayuno, es fundamental para la adaptación del metabolismo a un balance energético negativo. Esta adaptación metabólica incluye una disminución del metabolismo basal que permita una ampliación de los períodos de supervivencia, la inhibición de los ejes reproductor, de la GH y del tiroides<sup>18</sup> y, al menos en los roedores, una inhibición de la actividad del sistema nervioso simpático<sup>19,20</sup>, y la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.

Además, la leptina es también una señal esencial para el inicio de la pubertad. La leptina es una señal procedente del tejido adiposo y dirigida al SNC que transmite la disposición del organismo a entrar en la pubertad<sup>6</sup>. En las fases iniciales de la pubertad se pierde gradualmente la sensibilidad a la inhibición de los esteroides, lo que da lugar a la reactivación de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina

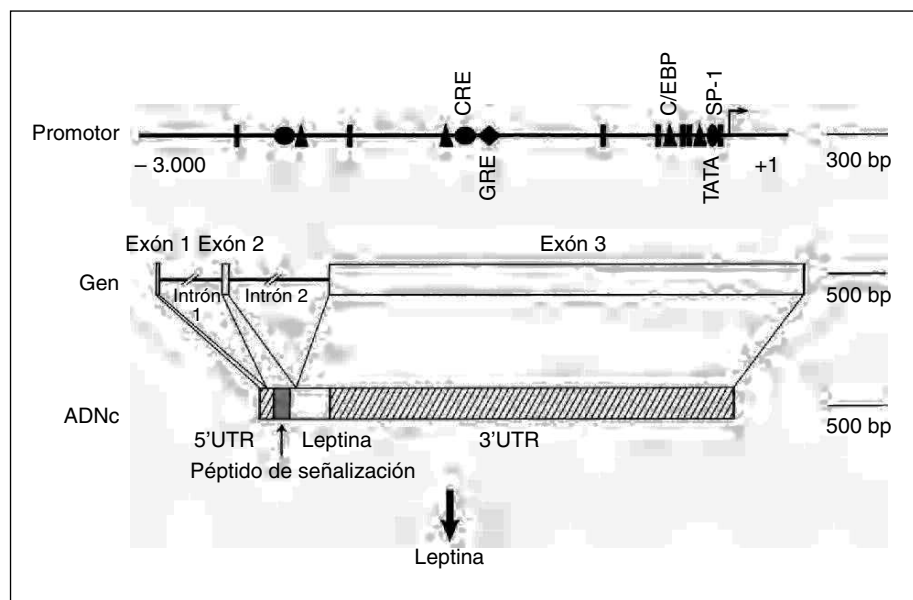


Fig. 2. Estructura del gen de la leptina humana<sup>6</sup>. ADNc: ácido desoxirribonucleico complementario; UTR: región sin traslación; triángulo: CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP); círculo: elemento de respuesta del AMP cíclico (CRE); rombo: elemento de respuesta glucocorticoidea (GRE).

(GnRH). La leptina es una hormona producida por los adipocitos que puede desempeñar un papel de tipo permisivo en este proceso, dado que las personas con un déficit de leptina no llegan a desarrollar la pubertad<sup>21</sup>.

La leptina es esencial para la fertilidad de los adultos. Presumiblemente, la señal de la leptina es un mecanismo mediante el cual el organismo determina si existen unos depósitos de energía adecuados para mantener una gestación hasta el final. Por ejemplo, la administración de leptina devolvió la fertilidad a ratones ob/ob<sup>22</sup> y en ratas y en ratones hembras previno el retraso de la ovulación inducido por el ayuno<sup>18,23</sup>. Además, en los animales alimentados con una dieta *ad limitum*, la leptina no avanza al inicio de la pubertad, lo que sugiere, como ya señalamos, que más bien representa una señal permisiva en el complejo del inicio de la pubertad y la capacidad de reproducción. Asimismo, la leptina ejerció al menos una acción permisiva sobre la liberación hipotalámica de GnRH y estimuló la liberación hipofisaria de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculostimulante (FSH) *in vitro*<sup>24</sup>.

## LEPTINA Y GESTACIÓN

Como ya sabemos, en el adulto, el tejido adiposo blanco es la principal fuente de leptina y las concentraciones circulantes son proporcionales al IMC y a la

masa adiposa. Durante la gestación, el aumento de la leptinemia materna, superior y más precoz que el aumento de la masa adiposa, y la caída inmediata en el posparto señalan que la producción plasmática participa en las concentraciones circulantes de leptina en la mujer encinta.

Por otra parte, está presente en la placenta. La leptina es detectada en el líquido amniótico y el plasma fetal desde la semana 18 de amenorrea. En la actualidad el papel de la leptina fetal no está totalmente definido. En los recién nacidos, las concentraciones umbilicales de leptina están positivamente correlacionadas con el peso al nacimiento<sup>25,26</sup>.

## La placenta: el lugar principal de producción de leptina

La placenta sintetiza numerosas hormonas esteroideas y polipeptídicas, factores de crecimiento, citocinas que intervienen en el mantenimiento de la gestación y la regulación de los metabolismos materno y fetal. La leptina es sintetizada en la placenta en concentraciones compatibles con las de la célula adiposa<sup>27</sup>. La leptina se localiza en las células cito y sincitiotrofoblásticas que están situadas sobre la cara materna de la placenta<sup>28</sup>. La leptina se ha detectado igualmente en las células endoteliales de los capilares fetales que están en contacto con la sangre fetal<sup>28</sup>. La leptina sintetizada en la placenta es liberada princi-

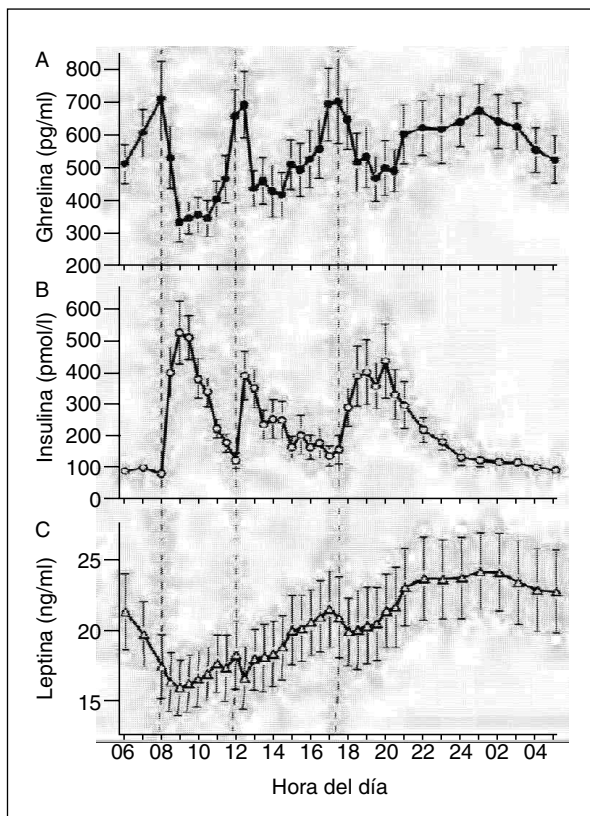


Fig. 3. Concentraciones plasmáticas medias de ghrelina, insulina y leptina durante un período de 24 h durante el desayuno (B), la comida (L) y la cena (D) a las horas indicadas (a las 8.00, las 12.00 y las 17.30, respectivamente).

palmente a la circulación materna y la circulación fetal, pero en valores más bajos que en la madre (fig. 4)<sup>29,31</sup>.

El papel de la leptina placentaria no está actualmente definido. En tanto que hormona liberada en la circulación materna, la leptina placentaria podría participar en la regulación del metabolismo energético y de las reservas lipídicas. Se sabe que en el plasma materno la leptina circula en forma tanto libre como ligada. Aunque se supone que la proteína transportadora es una forma soluble del receptor de la leptina, se están evaluando otras alternativas<sup>32</sup>. En el ser humano, la semivida de la leptina es de aproximadamente 75 min<sup>33</sup>.

En tanto que citocina sintetizada en la placenta, la leptina podría actuar localmente mediante mecanismos autocrino y/o paracrino, es decir que, como tal citocina, hace que las vías nerviosas actúen como me-

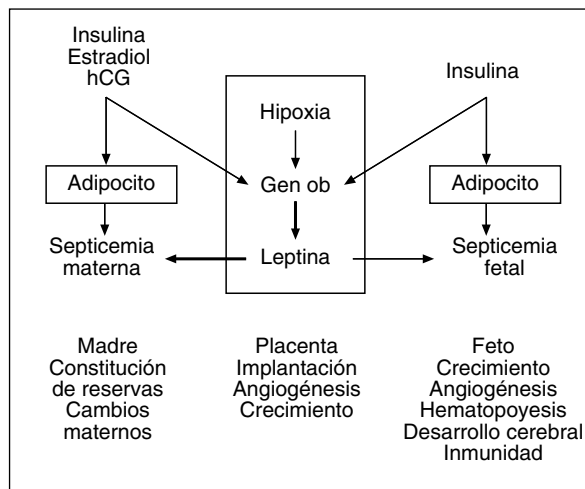


Fig. 4. Leptina y gestación: lugares de producción, posibles mecanismos de regulación y funciones actualmente consideradas. La leptina sintetizada en la placenta es liberada principalmente en la circulación materna e igualmente en la circulación fetal, pero en concentraciones mucho más bajas. Así, la leptinemia materna depende de la masa adiposa de la madre e igualmente de la producción placentaria, mientras que la leptinemia fetal depende esencialmente de la masa adiposa fetal. Los estrógenos, la hipoxia y la insulina son los principales factores conocidos que pueden aumentar la producción placentaria de leptina<sup>31</sup>.

diadoras de los efectos neuroendocrinos y vegetativos. Como citocina producida fuera del SNC, puede alterar las actividades y la función de poblaciones de neuronas hipotalámicas. Aunque las interacciones de las citocinas con el sistema nervioso han sido estudiadas ampliamente, todavía no se conocen los mecanismos por los que las señales inmunológicas influyen en el SNC<sup>6</sup>.

Este aspecto de la leptina, en tanto citocina, está apoyado por la presencia de receptores específicos de la leptina que podrían controlar las vías de señalización determinantes del crecimiento y la proliferación celular<sup>34,35</sup>. El receptor de la leptina es un miembro de la superfamilia de receptores de las citocinas. Este receptor se fija a las llamadas cinasas JANUS (JAK), unas tirosincinasas que participan en el proceso de las señales de las citocinas intracelulares. La activación de las JAK ocasiona la fosforilación de los miembros de la familia de las proteínas STAT (de traducción de señal y activación de la transcripción); a su vez, estas proteínas STAT activan la transcripción de los genes de la leptina.

La leptina intervendría en el crecimiento placentario<sup>25</sup>, la angiogénesis placentaria (tabla I)<sup>28,36</sup> y tendría igualmente un papel inmunomodulador y antiinflamatorio<sup>37</sup> necesario para la implantación.

TABLA I. Estimuladores endógenos de la angiogénesis<sup>36</sup>

PROTEÍNA	PESO MOLECULAR (kDa)	AÑO DE COMUNICACIÓN
Factor de crecimiento fibroblástico básico (FGF-2)	18	1984
Factor de crecimiento fibroblástico ácido (FGF-1)	16,4	1984
Angiogenin	14,1	1985
Factor de crecimiento transformador $\alpha$	5,5	1986
Factor de crecimiento transformador $\beta$	25	1986
Factor de necrosis tumoral $\alpha$	17	1987
Factor de crecimiento del endotelio vascular		
VPF	40-45	1983
VEGF		1989
Factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas	45	1989
Factor estimulador de las colonias de granulocitos	17	1989
Factor de crecimiento placentario	25	1991
Interleucina 8	40	1992
Factor de crecimiento de los hepatocitos	92	1993
Proliferina	35	1994
Angiopoyetina-1	70	1996
Leptina	16	1998

### Aumento de la producción placentaria de leptina en el curso de numerosas afecciones gravídicas

*Mola hidatiforme, coriocarcinoma, preeclampsia o diabetes tipo 1 asociada a la gestación*

En el curso de la gestación molar y en los coriocarcinomas, la leptinemia materna está aumentada sin relación con el IMC de la mujer. La leptinemia disminuye después de la evacuación uterina y se observa un aumento en el caso de recidiva tumoral<sup>27</sup>. En los coriocarcinomas la hiperleptinemia está asociada a un aumento de la expresión del gen *ob* y la producción de leptina celular, lo que refleja la síntesis *in situ* de la hormona<sup>28</sup>.

La producción de leptina placentaria está fuertemente incrementada en la preeclampsia<sup>38</sup> y permitiría explicar el aumento de la leptinemia materna (fig. 5)<sup>31</sup>. En efecto, la leptina producida por la placenta es liberada principalmente en el compartimento materno<sup>29,30</sup>. Al contrario, los niños hipotróficos nacidos de gestaciones preeclámpsicas tienen concentraciones umbilicales de leptina bajas (fig. 5)<sup>31</sup>, en correlación con la severidad del retardo de crecimiento intrauterino y la débil producción de tejido adiposo<sup>39</sup>. No obstante, estos resultados están aún pendientes de ser verdaderamente confirmados, puesto que el incremento de la leptinemia materna en caso de preeclampsia no ha sido encontrado en otros estudios<sup>40,41</sup>.

El incremento de leptinemia materna se ha propuesto como marcador predictivo de la aparición de preeclampsia en un estudio<sup>42</sup>, y una vía de búsqueda podría evaluar la leptinemia asociada a las eco-Doppler uterinas<sup>31</sup>.

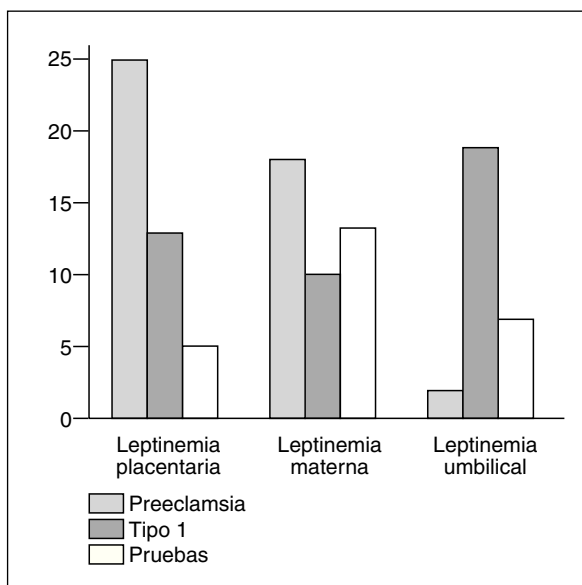


Fig. 5. Concentraciones placentarias de leptina (ng/g tejido). Leptinemias maternas y umbilicales (ng/ml) en el curso de la preeclampsia (n = 12), de la diabetes tipo 1 (n = 11) y de la gestación normal (n = 38)<sup>31</sup>.

En el curso de la gestación con diabetes tipo 1, la expresión del gen *ob* y la cantidad de leptina producida por la placenta están aumentadas<sup>43</sup> en proporciones menores que en la preeclampsia. El incremento de la producción placentaria de leptina no está asociado a una hiperleptinemia materna (fig. 5)<sup>31</sup>. Por el contrario, los efectos de madres diabéticas son hiperleptoné-

micos. En estos casos, la hiperleptinemia fetal está en relación con el índice ponderal, que es un buen reflejo de la masa grasa de los recién nacidos<sup>44</sup>.

### La regulación de la producción placentaria de leptina parece compleja y multifactorial

La heterogeneidad de las afecciones gravídicas en las que se observa un incremento de la producción de leptina placentaria sugiere que las regulaciones implicadas revelan mecanismos específicos en cada situación<sup>31</sup>.

Las observaciones clínicas sugieren que las hormonas esteroideas regulan la producción de leptina<sup>45,46</sup>. Durante la gestación la correlación positiva entre las concentraciones de estradiol y de leptina permite considerar un papel regulador en la producción placentaria y adipocitaria materna<sup>47</sup>. Estudios realizados *in vitro* muestran que el estradiol estimula la expresión del ARNm *ob*, así como la producción de leptina por los adipocitos aislados y por las células de la placenta humana en cultivo primario<sup>48,49</sup>. La unión entre cortisol y progesterona y producción de leptina placentaria está por confirmar<sup>31</sup>.

Fuera de la gestación, se sabe que la secreción de leptina se encuentra hiperregulada sinérgicamente por las hormonas insulina y cortisol e hiporregulada por las catecolaminas, la noradrenalina y la adrenalina<sup>6</sup>. En un estudio también se sugiere que la colecistocinina puede regular directamente la secreción de leptina<sup>50</sup>. En ausencia de gestación, Cone et al<sup>6</sup> afirman saber poco acerca de las vías celulares relacionadas con la secreción de leptina. Sin embargo, los rápidos efectos que tiene la estimulación betaadrenérgica en la liberación de leptina por el tejido adiposo sugieren que su secreción está regulada por el AMPc.

En la gestación, la preeclampsia está relacionada con importantes alteraciones vasculares en el seno de la placenta, en general asociadas a un estrés hipóxico<sup>51</sup>. El efecto de un estímulo hipóxico sobre la expresión del gen *ob* placentario se ha estudiado en células trofoblásticas BeWo cultivadas en condiciones de hipoxia. La secreción de leptina es estimulada en las células cultivadas 72 h en hipoxia, lo que sugiere un papel estimulador en la producción de leptina por estas células<sup>38</sup>. En estas células, la hipoxia estimula igualmente la actividad promotriz del gen *ob*, lo que indica que se trata de una estimulación transcripcional<sup>52</sup>. Estas observaciones confirman el efecto estimulador de la hipoxia placentaria en la expresión del gen y de la leptina placentaria en mujeres gestantes con preeclampsia.

Existe un hiperinsulinismo materno severo en las gestantes diabéticas. Se puede proponer que, de for-

ma análoga al promotor del gen adipocitario, la transcripción del gen placentario sea estimulado por la insulina<sup>53</sup>. Esta hipótesis requiere la confirmación en el plano molecular para la búsqueda de un efecto directo de la insulina en las secuencias promotoras del gen específicas del gen *ob* placentario<sup>54</sup>.

El conjunto de estos datos pone en evidencia una regulación compleja y multifactorial de la expresión del gen *ob* y de la leptina. Los estrógenos, el estrés hipóxico y la insulina son los principales factores conocidos que pueden aumentar la producción placentaria de leptina en condiciones fisiopatológicas.

### Leptina materna

Durante la gestación, el aumento de la leptinemia materna es más elevada y más precoz que el incremento de la masa adiposa. En el primer trimestre, las concentraciones de leptina son significativamente más elevadas que en el caso de mujeres no gestantes de la misma edad y del mismo IMC. En el curso del segundo trimestre, la concentración circulante de leptina es, en promedio, un 160% más elevada que en el primer trimestre, y después describe un plano durante el tercer trimestre. Una vez tiene lugar el parto, la leptinemia cae rápidamente, para recobrar los valores preconcepcionales 24 h después del alumbramiento. Estos hechos son constataciones de producción placentaria de leptina en el curso de la gestación<sup>27</sup>.

La leptinemia está positivamente correlacionada con las concentraciones plasmáticas de hormona gonadotropina coriónica y estradiol, pero no con la insulina materna<sup>47</sup>. Además, la producción adipocitaria de leptina no está aumentada *in vitro* por la conjunción de gonadotropina humana (hCG) y de estradiol<sup>55</sup>, lo que sugiere una regulación positiva.

El aumento de la leptinemia materna no está correlacionado con un incremento de la masa adiposa<sup>56</sup> ni a una disminución del apetito o un aumento de las reservas energéticas. Esta paradoja podría resultar de un estado de resistencia a la leptina destinada a optimizar los cambios materno-fetales, por una parte, y a la constitución de una reserva energética materna, por otra<sup>31</sup>.

### Leptina fetal y neonatal

La leptina fue visualizada por inmunohistoquímica en las células preadipocitarias en el embrión de 6 semanas<sup>57</sup>. La leptina está producida por el adipocito fetal<sup>30</sup> y se detecta en el plasma fetal a partir de las 18 semanas de amenorrea<sup>58</sup>.

En el momento del nacimiento, la masa adiposa representa el 3% del peso al nacer de los niños hipo-

tróficos<sup>39</sup>, el 15% del peso al nacer en niños eutróficos<sup>59</sup> y el 30% del peso al nacimiento en niños macrosómicos nacidos de gestaciones diabéticas<sup>60</sup>. Las concentraciones umbilicales de leptina están positivamente correlacionadas con el peso al nacimiento<sup>26,58</sup> y a la masa adiposa<sup>44,61,62</sup>. No existe ninguna correlación entre la leptinemia materna y el peso al nacimiento. El papel de la leptina fetal no está aún bien definido, aunque el receptor de la leptina se ha encontrado en la mayor parte de los tejidos fetales<sup>63</sup>. La producción de leptina por el adipocito fetal podría estar regulada por la insulina<sup>43</sup> e igualmente por la hipoxia<sup>64</sup>. La existencia de un dimorfismo sexual es actualmente controvertida, por el hecho de proporcionar resultados discordantes, y estaría mucho más unido a la proporción de masa adiposa, más importante en la niña, que a las diferencias en hormonas esteroideas circulantes<sup>45,59,65</sup>.

Después del nacimiento, las concentraciones circulantes de leptina son detectadas entre el tercero y el quinto día posparto<sup>66</sup>. Las causas de este declinar tan rápido son conocidas, pero el resultante sería una estimulación del apetito, indispensable en el caso del recién nacido.

### Leptina y gestación: conclusión

Durante la gestación, la placenta es el principal lugar de producción de leptina, que es principalmente liberada a la circulación materna. La hiperleptinemia materna podría participar en la regulación homeostática energética de la madre. La leptina sintetizada en la placenta podría igualmente actuar localmente activando vías de señalización distinguidas por los receptores placentarios específicos. El aumento de la producción de leptina placentaria en las afecciones gravídicas distintas sugiere una regulación multifactorial y puntos de impacto que se resisten a ser determinados. El valor predictivo de la hiperleptinemia materna para la aparición de una preeclampsia está por confirmar. La leptinemia fetal está correlacionada con la masa adiposa fetal, pero su papel está aún por elucidar.

### ANEXO: LEPTINA Y REPRODUCCIÓN

Algunos apuntes en este sentido quedaron señalados al comienzo de la revisión. Vamos a extendernos un poco más en el binomio leptina-reproducción.

Distintas observaciones sugieren que la leptina interviene en la fisiología de la reproducción<sup>67</sup>:

1. La administración de leptina acelera el inicio de la pubertad en los roedores<sup>2</sup>.

2. En los varones, los valores de leptina aumentan en la pubertad<sup>68</sup>.

3. En los atletas y las personas con anorexia y retraso de la pubertad, los valores de leptina son bajos<sup>69</sup>.

4. El desarrollo sexual inicial en los ratones ob/ob es normal, pero permanecen prepúberes y nunca ovulan: la fertilidad se recupera con la administración de leptina<sup>2</sup>.

La hipótesis de que el momento de la pubertad es estimulado, al menos en parte, por una señal metabólica que alerta al control central del eje reproductor, que indica que el cuerpo del sujeto es suficientemente grande y que existe una adecuada energía metabólica para desarrollar la función reproductora, ha sido objeto de una gran atención en las últimas décadas<sup>70</sup>.

En muchas especies, la prevención del crecimiento corporal normal por desnutrición puede retrasar el comienzo de la pubertad<sup>71</sup>. La administración de GnRH a animales desnutridos con retraso puberal puede conducir al comienzo de la pubertad, lo que indica que el retraso puberal causado por la desnutrición actúa en el SNC más que en la hipófisis o en las gónadas<sup>72</sup>. Por consiguiente, si la desnutrición puede retrasar el desarrollo central del eje reproductor, algunos aspectos del estado nutricional deben de ser parte de la señal normal que actúa en el eje reproductor conduciendo a la pubertad. En muchas especies, incluido el ser humano, las situaciones de desnutrición pueden generar que el eje reproductor del adulto retorne al estado prepuberal. Este hecho queda bien ilustrado en las niñas que padecen trastornos de la alimentación, especialmente anorexia nerviosa<sup>73,74</sup>. Durante el tiempo en que el peso corporal está disminuido, las pacientes con anorexia nerviosa presentan concentraciones séricas muy bajas de LH y FSH con pocos picos de LH y ausencia de función ovárica.

La función reproductora suele restaurarse tan pronto como las pacientes con anorexia nerviosa ganan el suficiente peso cuando reciben una dieta adecuada. El reinicio de la función del eje reproductor sigue el patrón del desarrollo reproductor normal durante la pubertad, con la presencia de los pulsos nocturnos de LH<sup>75</sup>.

Un nuevo factor se ha integrado dentro del conjunto de sustancias que pueden intervenir en la activación del gonadostato: la leptina. La leptina, como dijimos, el producto del gen *ob*<sup>1</sup>, es un péptido recientemente descubierto con un peso molecular de 16 kDa, producida por los adipocitos, que informa al cerebro del estado de los depósitos corporales de energía y, por tanto, funciona como un sensor del balance energético. Su acción central, mediada por péptidos entre los que

destaca el neuropéptido Y, regula el consumo de alimentos y el gasto de energía. El neuropéptido Y es un estimulador potente del consumo alimentario e inhibe la termogénesis a partir del tejido adiposo marrón. En ratones obesos con un déficit genético de producción de leptina, la administración de esta sustancia disminuye las concentraciones de neuropéptido Y antes de que se produzcan cambios significativos en el peso corporal. También se ha implicado la leptina en cambios periféricos de la regulación energética, como la resistencia insulínica<sup>76</sup>.

Las concentraciones séricas de leptina se correlacionan muy positivamente con el IMC y, consiguientemente, transmiten la información sobre la energía almacenada disponible al cerebro y otros órganos. La leptina también ejerce efectos relevantes en la homeostasis energética y la función neuroendocrina<sup>77</sup>. Las alteraciones genéticas que previenen la producción de esta molécula (ob/ob) o la respuesta a ésta (db/db) producen obesidad severa en el ratón con disminución en el gasto energético e hiperfagia<sup>78</sup>. El tratamiento del ratón ob/ob con leptina invierte su obesidad, incrementa el gasto energético y restablece la fertilidad<sup>4</sup>. La administración diaria de leptina acelera el comienzo de la pubertad en el ratón normal<sup>2</sup>, lo que confirma la propuesta función de la leptina como una señal metabólica relevante para el eje reproductor neuroendocrino.

Estudios realizados en humanos también sugieren que la leptina pueda servir como un elemento metabólico importante en el comienzo de la pubertad. Comparadas con los valores basales prepuberales, las concentraciones de leptina en los niños aproximadamente se duplican antes del comienzo de la pubertad, disminuyen a valores similares a los basales tras el inicio de la pubertad y permanecen estables durante 2 años<sup>68</sup>. Las concentraciones de leptina se incrementan en las niñas durante la pubertad, pero disminuyen en los niños al iniciarse la pubertad en el estadio 2 de maduración gonadal<sup>79</sup>. La mayoría de los estudios muestra diferencias sexuales en la sensibilidad a la leptina; las niñas presentan mayores concentraciones de leptina que los niños en un nivel dado de adiposidad, incluido en el período prepuberal, aunque existen datos algo conflictivos<sup>80</sup>. Alternativamente, los andrógenos pueden ser parcialmente causantes de las concentraciones más bajas de leptina en los niños, dado que el tratamiento con testosterona en adolescentes con retraso en la pubertad genera una disminución significativa de los valores de leptina<sup>81</sup>. Las diferencias en las concentraciones séricas de leptina entre niños y niñas pueden reflejar cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad. Se ha

demostrado la existencia de correlaciones significativas entre las concentraciones séricas de leptina y los diferentes depósitos grasos en ambos sexos<sup>79</sup>.

Los cambios hormonales hipofisarios asociados al comienzo de la pubertad se deben al aumento de la secreción de LH asociado al sueño. Los valores de leptina siguen también un ritmo circadiano, con concentraciones más elevadas durante la noche<sup>82</sup>, lo que sugiere que esta señal puede ser parte de una vía para los cambios nocturnos en la secreción de LH que caracteriza los estadios iniciales de la pubertad.

Además de la grasa, otros factores pueden influir en los valores de leptina en animales experimentales y en el hombre<sup>82</sup>. Los factores positivos incluyen la insulina<sup>83</sup> y los glucocorticoides<sup>84</sup>; los factores negativos incluyen agonistas adrenérgicos<sup>85</sup> y, posiblemente, otros factores lipolíticos<sup>82</sup>. Todos estos factores contribuyen, junto con cambios en la masa grasa, al incremento prepuberal en las concentraciones de leptina y su subsiguiente disminución al progresar el desarrollo de los niños.

Aún se desconoce el mecanismo exacto mediante el cual se incrementan los valores de leptina que pueden afectar al comienzo de la pubertad. En los roedores, es bien conocido que la leptina actúa en los centros hipotalámicos que intervienen en la regulación del balance energético y que el núcleo arcuato es una diana relevante<sup>82,86</sup>. El neuropéptido Y, ya citado, un objetivo de la acción de la leptina en el núcleo arcuato<sup>86</sup>, regula la secreción de GnRH *in vivo* e *in vitro*<sup>87</sup>. Se acepta que la secreción intermitente de GnRH se regula por un «oscilador» neuronal<sup>88</sup>. Por el contrario, se continúa desconociendo hasta qué punto la función del oscilador de la función neuronal causante de la secreción intermitente de GnRH es intrínseco a las células productoras de GnRH<sup>88,89</sup> o es inducido por otros neuropéptidos o neurotransmisores del SNC. En resumen, como hemos comentado, se ignora cuáles son los mecanismos que correlacionan el estado nutricional con la actividad del sistema reproductor. Además, en los cambios en la composición corporal y en la masa corporal total, la leptina podría ser el mensajero adecuado para informar de esta situación y tener, por tanto, un papel protagonista en la actividad del gonadostato. Los valores de leptina aumentan transitoriamente antes de la pubertad, tanto en el ratón como en los varones humanos<sup>76</sup>. Los valores de leptina se encuentran bajos en los casos de amenorrea hipotalámica relacionados con el ejercicio físico y la anorexia nerviosa.

La leptina podría influir en la actividad reproductiva a varios niveles, ya que en el animal de investigación se han localizado receptores en el ovario, el tes-

tículo, el hipotálamo y la hipófisis. En condiciones experimentales, los tratamientos con leptina aumentan la secreción de gonadotropinas, pero también interviene en los procesos esteroideogénicos gonadales. Sin embargo, lo más sugestivo es pensar que la función reproductora, inducida por la leptina, se da por su capacidad de estimular el eje gonadotropo. Ya comentamos que el neuropéptido Y influye en la liberación de GnRH. Se cree que los aumentos en la producción del neuropéptido Y inhiben las vías descendentes que estimulan las neuronas productoras de GnRH. La administración de leptina al animal de investigación disminuye la expresión del neuropéptido Y en el núcleo arcuato y, en consecuencia, desbloquea la inhibición de la liberación de GnRH. Esta explicación, que contribuiría a completar el cuadro de regulación de la función gonadal prepuberal, está todavía en vías de experimentación<sup>76,90</sup>.

Probablemente, la hipótesis más próxima a la realidad es la que integra los distintos factores mencionados. Durante la infancia, el mecanismo de *feedback* negativo estaría bloqueado por un conjunto de sustancias del SNC, entre las que destacan los opiáceos y los neurotransmisores. El crecimiento estrictamente vegetativo conduce a un desarrollo progresivo que favorece la actividad episódica de varias hormonas hipofisarias, entre ellas la hormona del crecimiento, las gonadotropinas y posiblemente la TSH. Con ello se entra en un proceso en espiral que facilita la redistribución de la masa corporal, el crecimiento estatural, el desarrollo fenotípico de los caracteres sexuales secundarios y, finalmente, la menarquía. En este estadio es donde podría encajar la acción de la leptina potenciando la liberación de GnRH y la secreción gonadotropina. Es posible que existan factores como el ejercicio excesivo, la restricción alimentaria o el estrés psíquico capaces de bloquear este proceso madurativo por varias vías, mientras que situaciones como la obesidad mórbida no se asocian a la actividad menstrual, pero no por un bloqueo directo de la actividad hipotalámica, sino por la acción aromatizadora periférica de la masa adiposa<sup>76</sup>.

Los valores de leptina son más elevados en mujeres que en varones, y también más elevados en mujeres premenopáusicas que en las posmenopáusicas<sup>91</sup>. En las niñas, los valores de leptina son más altos y disminuyen con el avance en las etapas de Tanner en la pubertad<sup>92</sup>. Por tanto, con la pubertad aumenta la sensibilidad a la leptina. Otro modo de examinar esta relación es: tal vez la disminución de la leptina en la pubertad permita una mayor ingestión para el crecimiento, por medio de la disminución de la señal de la saciedad<sup>67</sup>.

Se puede considerar que el efecto de la leptina en la reproducción es una función adicional para mantener las respuestas al estrés. Se sabe que la pérdida de peso se asocia a un aumento de la respuesta suprarrenal y a una disminución de la función tiroidea; en ratones privados de alimentos, se observan estos cambios endocrinos, junto con la supresión del ciclo estro. Los cambios se revierten con el tratamiento con leptina<sup>18</sup>.

No se sabe por qué la CRH está aumentada en la amenorrea por estrés (en especial, asociada con la pérdida de peso), a diferencia de lo que ocurre con el ayuno en individuos normales y obesos. Una posibilidad es que la disminución de la leptina y el aumento del neuropéptido Y, asociados con la pérdida de peso relacionada con el estrés, sea la respuesta esperada, pero que resulte inadecuada para suprimir el aumento de CRH inducido por estrés. Los patrones disminuidos en las atletas amenorreicas avalan esta hipótesis. El aumento de CRH y el hipocortisolismo resultante aumentan ulteriormente el metabolismo y la pérdida de peso.

Los ritmos diurnos de los valores de leptina en las atletas con menstruaciones cíclicas son normales. Sin embargo, en las atletas amenorreicas, no se observa un patrón diurno<sup>93</sup>. Ambas tienen valores de leptina bajos (3 veces menores) que se correlacionan con la disminución de la grasa corporal, pero la hipoinsulinemia y la hipercortisolemia bajan aún más los valores de leptina. Además, en las atletas amenorreicas, la respuesta de la leptina al aumento de la insulina de las comidas está disminuida<sup>76</sup>.

En las mujeres posmenopáusicas, los valores de leptina disminuyen con el entrenamiento de resistencia: el tratamiento hormonal no tiene ningún efecto en la leptina<sup>94</sup>. Esto indica que la diferencia entre los sexos (niveles superiores en mujeres) se debe a una diferencia en relación con las grasas, no a una diferencia hormonal.

Debido a la estrecha conexión entre los valores de insulina y leptina en los ratones, y a la actualmente reconocida prevalencia de hiperinsulinismo en mujeres con ovarios poliquísticos, resulta lógico examinar los valores de leptina en estas mujeres<sup>76</sup>.

Un estudio comunicó un aumento de leptina en mujeres con ovarios poliquísticos, pero fue criticado porque en él no se realizó el ajuste por el peso corporal<sup>95</sup>. Por lo menos en 3 estudios en los que se controló el peso, no se hallaron diferencias respecto de los valores de leptina entre mujeres con ovarios poliquísticos y sin esta enfermedad<sup>96-98</sup>. En mujeres con ovarios poliquísticos, la relación entre leptina y peso corporal se mantiene. Por tanto, a diferencia de lo que se

observó en modelos con roedores, en estas mujeres la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina no afectan los valores de leptina.

Sin embargo, aún no se debe descartar que la leptina desempeñe algún papel en los cambios asociados con ovarios poliquísticos. Puede haber diferencias sutiles que tengan consecuencias biológicas. Por lo menos un estudio ha mostrado una correlación entre los valores de leptina y de insulina en 24 h, en mujeres con ovarios poliquísticos<sup>96</sup>. Además, el fármaco que reduce la resistencia a la insulina, la troglitazona, inhibe la transcripción del gen *Lep* y puede ser especialmente adecuado para las mujeres obesas con ovarios poliquísticos<sup>99</sup>.

¿Es posible que la leptina intervenga en la reproducción en tejidos determinados? Una isoforma de la leptina se ha identificado en el ovario; *in vitro*, esta sustancia ejerce acciones específicas en la esteroidogénesis<sup>100-101</sup>. En células de la granulosa de las ratas, la leptina inhibe la acción sinérgica del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1) en la producción de estradiol estimulada por la FSH (pero no sobre la progesterona), y también inhibe la acción de estímulo de FSH sobre la producción de IGF-1. Además, en las hormonas, la leptina se expresa en las células de la granulosa y el cúmulo, y está presente en los oocitos y en el líquido folicular; por tanto, aparentemente la leptina es secretada por el folículo ovárico<sup>102</sup>. El aumento de los valores de leptina maternos, después de la administración de HCG y antes de la remoción del huevo, se correlacionó con una mayor tasa de embarazos<sup>102</sup>. Por tanto, es posible que la leptina intervenga en muchísimos procesos metabólicos y de desarrollo importantes<sup>67</sup>.

El estudio de la leptina ha devuelto credibilidad a la hipótesis del peso crítico, originariamente propuesta por Frisch<sup>103</sup> en la década de los setenta, quien sugirió que el inicio y la regularidad de la función menstrual requieren un peso corporal superior a un peso crítico y, por tanto, a una cantidad crítica de grasa corporal. Siempre ha sido un misterio el modo en que la grasa total del cuerpo dialoga con el cerebro. Ya no lo es<sup>76</sup>. La grasa se comunica con el cerebro mediante la leptina, y el sistema de la leptina afecta a la reproducción.

Sin embargo, existe una diferencia entre la pérdida de peso común y la inducida por estrés (p. ej., ejercicio físico o problemas psicológicos como la anorexia). En el primer caso, disminuye la secreción de CRH y se cree que el hipercortisolismo es mediado por señales de neuropéptido Y en el hipotálamo. En la pérdida de peso inducida por estrés, la secreción de CRH aumenta.

La CRH inhibe directamente la secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) probablemente mediante la secreción de opioides endógenos. Las mujeres con amenorrea hipotalámica (incluidas las deportistas y las mujeres con trastornos de la alimentación) tienen hipercortisolismo por aumento de la CRH y la ACTH, tal vez, debido a la estimulación de la secreción de ACTH por parte del neuropéptido Y, lo que sugiere que ésta es la vía por la cual el estrés interrumpe la función reproductiva<sup>104</sup>. Con respecto a la reproducción, la vía final es la supresión de la GnRH, una respuesta a múltiples señales que indican la disponibilidad de combustible metabólico. La representación clínica (fase progestacional inadecuada, anovulación, amenorrea) depende de la magnitud de la supresión de la GnRH.

Existe una hipótesis unificadora que gira alrededor del balance energético<sup>105</sup>. Creando la energía disponible se desvía en exceso, como en el ejercicio, o cuando es insuficiente, como ocurre en los trastornos de la alimentación, la reproducción se interrumpe para sostener el metabolismo esencial para la vida. Por tanto, tal vez el grado de grasa corporal no afecte directamente a la reproducción, sino que puede ser un indicador del estado de la energía metabólica, y los valores extremadamente bajos de leptina en las mujeres anoréxicas es un intento adecuado para reinstalar el apetito, un intento que no logra impedir el aumento de la CRH inducido por estrés ni sus consecuencias. Esto es compatible con el hallazgo de que el neuropéptido Y estimula la secreción de GnRH y amplifica la respuesta de las gonadotropinas a la GnRH en los roedores<sup>106</sup>. Desde un punto de vista teleológico, estas relaciones tienen una lógica; la respuesta que ayuda al organismo a soportar el estrés también inhibe la función menstrual, porque un período de estrés no es el ideal para la reproducción.

En resumen, debido a los altos valores de leptina observados en las personas con exceso de peso, es posible que la leptina actúe solamente cuando existen concentraciones bajas. Un valor bajo de leptina circulante puede servir como una señal de que la grasa almacenada no es suficiente para el crecimiento y la reproducción. Por tanto, los valores bajos de leptina, por lo general, estimulan la hiperfagia, disminuyen el gasto de energía y suprimen la secreción de gonadotropinas y la reproducción. Los valores altos de leptina y la supuesta resistencia a la acción de esta sustancia, asociados con el exceso de peso y el exceso de grasa corporal, no reflejan resistencia entonces, sino ausencia de efecto fisiológico.

El mecanismo de la leptina abre la puerta a menos tratamientos para la obesidad, pero esta posibilidad

no es inmediata. La leptina, que es un polipéptido, no se puede administrar por vía oral y, en vista de los altos valores observados en las personas con exceso de peso, se debe hallar otro método para combatir la falta de efecto o la supuesta resistencia a la leptina. Por el momento, se considera que los defectos genéticos en el gen *Lep* son raros; de todas maneras, la administración de un agonista de la leptina puede resultar terapéutica en los individuos afectados. Aun cuando este complejo sistema produzca nuevos tratamientos, es poco probable que podamos ignorar los hábitos alimentarios y el ejercicio físico adecuado<sup>6,76</sup>.

Existe una hipótesis unificadora, centrada en el balance energético<sup>105,107</sup>. Cuando la energía disponible se gasta en exceso, como en el ejercicio, o es insuficiente, como en los trastornos de la alimentación, la función reproductora se interrumpe, para sostener el metabolismo esencial para la supervivencia. Por tanto, la función reproductora no está directamente afectada por el grado de grasa corporal, sino que la grasa corporal es un marcador del estado metabólico energético. Desde un punto de vista teleológico, estas relaciones tienen sentido; las respuestas que permiten al cuerpo soportar el estrés también inhiben la función menstrual, porque un período estresante no es el ideal para la reproducción.

Se puede considerar que el efecto de la leptina en la reproducción es otro mecanismo para mantener la respuesta al estrés. Se sabe que la pérdida de peso se asocia a un aumento de la respuesta suprarrenal y una disminución de la función tiroidea; estos cambios endocrinos, junto con la supresión del celo, se observan en ratones en ayuno forzado, y revierten con el tratamiento con leptina<sup>18</sup>.

El dilema es por qué aumenta la CRH en la amenorrea causada por el estrés (en especial en la asociada con la pérdida de peso), a diferencia de lo que ocurre en personas normales y obesas privadas de alimentos. Una posibilidad es que la disminución de la leptina y el aumento del neuropéptido Y asociados con la pérdida de peso secundaria al estrés sea la respuesta esperada, pero que resulte inadecuada para suprimir el aumento de CRH por el estrés. Los patrones de disminución en las atletas amenorreicas avalan esta idea. El aumento de la CRH y el hipercortisolismo resultante aumentan más el metabolismo y la pérdida de peso<sup>107</sup>.

Las atletas con menstruaciones cíclicas muestran un ritmo diurno normal en los valores de leptina. Sin embargo, en las amenorreicas el patrón diurno está ausente<sup>94</sup>. Ambas tienen valores bajos de leptina (3 veces más bajos), que se correlacionan con la reducción de la grasa corporal, pero las concentraciones

bajan aún más por la hipoinsulinemia y la hipocortisolemia. Además, en estas atletas amenorreicas la respuesta de la leptina al aumento de insulina después de las comidas es escasa. El aumento de las irregularidades menstruales y la amenorrea se correlacionan con una disminución de la grasa corporal, que llega a representar menos del 15% del peso corporal y con valores de leptina inferiores a 3 ng/ml<sup>108</sup>.

Como en las personas con sobrepeso los valores de leptina son altos, es posible que la leptina sólo ejerza su función en un contexto de valores bajos. Las concentraciones circulantes de leptina bajas pueden actuar como una señal que indica que la grasa almacenada no es suficiente para el crecimiento y la reproducción. Por tanto, los valores bajos habitualmente estimularían la hiperfagia, reducirían el gasto de energía y suprimirían la secreción de gonadotropinas y la función reproductora. En consecuencia, los valores altos de leptina y la aparente resistencia a la acción de la leptina con el sobrepeso y el exceso de grasa no reflejarían resistencia, sino falta de efecto fisiológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse ob gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
2. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*. 1997;275:88-90.
3. Holness MJ, Munns MJ, Sugden MC. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;157:11-20.
4. Chebob F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nature Genetics*. 1996;12:318-20.
5. Kennedy GC. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1955;140:479-92.
6. Cone RD, Malcolm JL, Elmquist JK, Cameron JL. Neuroendocrinología. En: Larsen PD, Jronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editores. *Williams. Tratado de Endocrinología* I. 10.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 91-192.
7. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggest a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001;50:1714-9.
8. 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.
9. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*. 1996;84:491-5.
10. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med*. 1997;3:575-9.

11. Wang J, Lui R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*. 1998;393:684-8.
12. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature*. 2000;404:632-4.
13. Lee Y, Wang ZW, Kakuma T, Babcock E, McCorkle, et al. Liporegulation in diet-induced obesity: the antisteatotic role of hyperleptinemia. *J Biol Chem*. 2001;276:5629-35.
14. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;34:292-5.
15. Kolarzyski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4162-5.
16. Fleir JS. Clinical review 4: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1407-13.
17. Klein S, Romijn JA. Obesidad. En: Larsen PD, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editores. *Williams. Tratado de Endocrinología II*. 10.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1739-63.
18. Ahina R, Prabakaran D, Mantzoros C, On D, Lowell B, Maratzoros-Flie E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382:250-2.
19. Haynes WG, Morgan DA, Djalali A, Siritz W, Mark AL. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension*. 1999;33:542-7.
20. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numals Y, Masuzaki H, Yoshimasa Y, et al. Society effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system. *Neurosci Lett*. 1998;249:107-10.
21. Dattani MT, Brook CGD. Problemas de salud del adolescente. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna I*. 15.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2003. p. 37-44.
22. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of sterility defect in homocigous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*. 1996;12:318-20.
23. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology*. 1997;18:855-8.
24. Yu WH, Kimura M, Walazewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:1203-8.
25. Schubring C, Kiess W, Englard P, Rascher W, Dötsch J, Hanitsch, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial, and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1480-3.
26. Lami T, Hartmann BW, Preyer O, Rnecklinger E, Soerregi G, Wagenbichler P. Serum leptin concentration in cord blood: relationship to birth weight and gender in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14:442-7.
27. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Masumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med*. 1997;3:1029-113.
28. Ashworth CJ, Hoggard N, Thomas L, Mercer JG, Wallace JM, Lea RG. Placental leptin. *Rev Reprod*. 2000;5:18-24.
29. Linneman K, Malek A, Saeger R, Blum WF, Schneider H, Frusch C. Leptin production and release in the duality in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4298-301.
30. Lepercq J, Cahllier JC, Guerre-Millo M, Cauzac M, Vidal H, Hauguel-De Monzon S. Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2409-13.
31. Lepercq J, Hauguel de Monzon J. Leptine et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2002;31:167-72.
32. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolarzyski JW, Herman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest*. 1996;98:1277-82.
33. Hill RA, Margetic S, Perg GC, Gazzola L. Leptin: Its pharmacokinetics and tissues distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998;22:765-20.
34. Heuson MC, Swan KF, O'Neil JS. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Obstet Gynecol*. 1998;92:1020-8.
35. Bjorbaek C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Filer JS, et al. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via. Tyr985. *J Biol Chem*. 2000;275:40649-57.
36. Folkman J. Angiogenesis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna I*. 15.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill International; 2003. p. 611-25.
37. Takahashi N, Waelput W, Guisez Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1999;189:207-12.
38. Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, Yura S, Nanno H, Itoh H, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placenta hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3225-9.
39. Petersen S, Gottfredsen A, Knudsen FU. Lean body mass in small for gestational age and appropriate for gestational age infants. *J Pediatr*. 1998;113:886-9.
40. Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Pacoe-González S. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264:71-3.
41. Lami T, Preyer O, Hartman BW, Ruecklinger E, Soerregi G, Wagenbichler P. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Investig*. 2001;8:89-93.
42. Anim-Nayme U, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MR. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 2000;15:2033-6.
43. Lepercq J, Caüza M, Lahlou J, Timsit J, Girard J, Auwerx J, et al. Overexpression of placental in diabetic pregnancies: a critical role for insulin. *Diabetes*. 1998;47:847-50.
44. Lepercq J, Lahlou J, Timsit J, Girard J, Hauguel de Monzon S. Macrosomia revisited: ponderal index and leptin delineate subtypes of fetal overgrowth. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:621-5.
45. Ostlund RE JR, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3909-13.
46. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Frolich M, Meinders AE, Gooren LJ. Reversal of the sex difference in serum leptin levels upon cross-sex hormone administration in transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3267-70.
47. Hardie L, Trayhum P, Abramovitch D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 1997;47:101-6.
48. Machinal F, Diendonne M, Levene M, Pecquery R, Guicicelli Y. In vivo and in vitro ob gene expression and se-

- cretion in rat adipocytes: evidence for a regional specific regulation by sex steroid hormones. *Endocrinology*. 1999; 140:1567-74.
49. Chardonnas D, Cameo P, Aubert ML, Pralong FP, Islami D, Campana A, et al. Modulation of human cytotrophoblastic leptin secretion by interleukin-1 alpha and 17 beta-estradiol and its effect on HCG secretion. *Mol Hum Reprod*. 1999;5:1077-82.
  50. Arroub S, Levasseur S, Buyse M, Goiot H, Laignean JP, Moizo L, et al. Physiological role of cholecystokinin B/gastrin receptor in leptin secretion. *Endocrinology*. 1999;140:4406-10.
  51. Kingdom JC, Kaufmann P. Oxygen and placental vascular development. *Adv Exp Med Biol*. 1999;474:259-75.
  52. Grosfeld A, Turban S, Andre J, Caüzac M, Challier JC, Hauguel de Mouzon S, et al. Transcriptional effect of hypoxia on placental leptin. *FEBS Lett*. 2001;502:122-6.
  53. Saladin R, Vos P, Guerre-Millo M, Ietorque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression alter food intake or insulin administration. *Nature*. 1995; 377:527-9.
  54. Bi C, Gavrilova O, Gong D-W, Mason M, Reitman M. Identification of a placental enhancer for the human leptin gene. *J Biol Chem*. 1997;272:30583-8.
  55. Sivan E, Withaker P, Sinha D, Homko C, Lim M, Reece E, et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179: 1128-32.
  56. Highman T, Friedman J, Huston L, Wong W, Catalano P. Longitudinal changes in maternal serum concentrations, body composition and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:1010-5.
  57. Atanassova P, Popova L. Leptin expression during the differentiation of subcutaneous adipose cells of human embryos in situ. *Cells Tissues Organs*. 2000;166:15-9.
  58. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1243-6.
  59. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1459-63.
  60. Lapillonne A, Guerin S, Braillon P, Claris O, Delmas PD, Salle BL. Diabetes during pregnancy does not alter whole body bone mineral content in infants. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:3993-7.
  61. Schubring C, Siebler T, Kratzsch J, Englano P, Blum WF, Triepk, et al. Leptin serum concentrations in healthy neonates within the first week of life: relation to insulin and growth hormone levels, skinfold thickness, body mass index and weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:199-204.
  62. Clap JT, Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Invest*. 1998;5:300-3.
  63. Hoggard N, Hunter L, Duncan J, Williams L, Trayhurn P, Mercer J. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:1073-8.
  64. Hytinen TK, Koistinen HA, Teramo K, Karonen SL, Koivisto VA, Anderson S. Increased fetal leptin in type I diabetes mellitus pregnancies complicated by chronic hypoxia. *Diabetologia*. 2000;43:709-13.
  65. Considine R, Sinha M, Heiman M. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and humans. *N Engl J Med*. 1996;334:292-5.
  66. Yura S, Sagawa N, Mise H, Mori T, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. A positive umbilical venous- arterial difference of leptin level and its rapid decline after birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178:926-30.
  67. Speroff L, Glass RH, Kase Ng. *Obesidad*. En: Speroff L, Glass Rn, Kase Ng, editores. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Madrid: Waverly Hispánica; 2000. p. 781-808.
  68. Mantzoros CS, Flier JS, Mogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1066-70.
  69. Hanaoka I, Hosoda K, Ogawa Y, Masuzaki H, Miyawaki T, Natsui K, et al. Decrease plasma leptin levels in anorexic nervosa. London: The Endocrine Society; 1997. p. 2-537.
  70. Basdemir D, Rogol AD. *Maduración pulmonar*. En: Argentine Oliver J, Carrascosa Lezcana A, García Bonthelior R, Rodríguez Hierro F, editores. *Tratado de Endocrinología pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 843-66.
  71. Dreizen S, Spirakis CN, Stone RE. A comparison of skeletal growth and maturation in undernourished and well nourished girls before and after menarche. *J Pediatr*. 1976; 70:256-63.
  72. Bronson FH. Food- restricted, prepuberal, female rats: rapid recovery of luteinizing hormone pushing with excess food and full recovery of pubertal development with gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. 1986;111: 2483-7.
  73. Biederman J, Baldessarini RJ, Harmatz JR, Rivinus TM, Arana GW, Herzog GW, et al. Heterogeneity in anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 1986;21:213-6.
  74. Vigersky RA, Andersen AE, Thompson RH, Loriaux DL. Hypothalamic dysfunction in secondary amenorrhea associated with simple weight loss. *N Engl J Med*. 1997;297: 1141-5.
  75. Pirke KM, Fitcher MM, Lund R, Doen F. Twenty four hour sleep-wake pattern of plasma LH, in patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol*. 1979;92:193-204.
  76. Calaf J. Pubertad normal y sus alteraciones. En: Vanrell JA, Calaf J, Balasch, Viscosillas P, editores. *Fertilidad y esterilidad humanas II*. *Endocrinología ginecológica y anticoncepción*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2000. p. 102-12.
  77. Rink TJ. In search of a satiety factor. *Nature*. 1995;372: 406-7.
  78. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhary PL, Considine RV. Leptin the tale of and obesity gene. *Diabetes*. 1996;45:1455-62.
  79. Roemmich JN, Clark PA, Berr SS, Mai V, Mantzoros CS, Flier JS, et al. Gender differences in leptin levels during puberty are related to the subcutaneous fat depot and sex steroids. *Am J Physiol*. 1998;275:543-51.
  80. Aslanian S, Suprasongsin C, Kalhan S, Drash AL, Brna R, Janosky JE. Plasma leptin in children, relationship to puberty, gender, body, composition, insulin sensitiv y and energy expenditure. *Metabolism*. 1998;47:309-12.
  81. Aslanian S, Suprasongsin C. Testosterone treatment in adolescents with delayed puberty: changes in body composition, protein, fat and glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;83:3213-20.
  82. Cano JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhary PL, Cosidine RV. Leptin the tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996;45: 1455-62.
  83. Kolaczynski JW, Nyce MR, Cosidine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute chronic effect of insulin on leptin production in humans studies in vivo and in vitro. *Diabetes*. 1996;45:699-701.

84. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriaucianas A, La-Guier F, Manetta J, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *L Biol Chem*. 1996;271:5301-4.
85. Trayhum P, Duncan JS, Barner DV. Acute col-induced suppression of ob obese gene expression in white adipose tissue of mice: medication by sympathetic system. *Biochem J*. 1996;311:729-33.
86. Schwartz M, Baskin B, Bukowski T, Kuijper JL, Foster D, Lasser G, et al. Specificity of leptin action on elevated blood levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*. 1996;45:531-5.
87. Freeman ME. Neuropeptide Y, unique member of the constellation on gonatotropic releasing hormones. *Endocrinology*. 1993;133:2411-2.
88. Lee PA. Physiology puberty. En: Besker KL, editor. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: Lippincott; 1995. p. 822-30.
89. Wetsel WC, Valenca MM, Merchenthaler I, Liposits Z, Lopez FJ, Welner RI, et al. Intrinsic pulsatile secretory activity immortalized luteinizing hormone-releasing hormone secreting neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:4149-53.
90. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*. 1998;76:1405-20.
91. Rosembaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3424-7.
92. Hassink SG, Sheslow DV, De Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro F. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development. *Pediatrics*. 1996;98:201-3.
93. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:318-21.
94. Kohrt WM, Landt M, Birge SJ Jr. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but no hormone replacement therapy in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3980-5.
95. Brzechla PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos ROP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4166-9.
96. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1692-6.
97. Mantzoros Cs, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1687-91.
98. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, Penttilä TA, Irjala K, Huupponen R, Koulu M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:1697-700.
99. Nolan JJ, Olefsky JM, Nyce MR, Cosidine RV, Caro JF. Effects of troglitazone on leptin production: studies in vitro and in human subjects. *Diabetes*. 1996;45:1276-8.
100. Cioffi JA, Shafer AW, Zupancic TJ, Smith-Glaure J, Mikhail A, Platika D, et al. Novel B 219/OB receptor isoforms: possible role of leptin in hemopoiesis and reproduction. *Nat Med*. 1996;2:585-9.
101. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle stimulating hormone-dependent estradiol-17-beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology*. 1997;138:847-50.
102. Cioffi JA, Van Blerkam J, Antczak M, Shafer A, Witmer S, Snodgrass HR. The expression of leptin in receptors in preovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997;3:467-72.
103. Frisch RE. Body fat. Menarche and reproductive ability. *Semin Reprod Endocrinol*. 1985. p. 345-8.
104. Dorn LD, Chrousos GP. The neurobiology of stress: understanding regulation of affect during female biological transitions. *Semin Reprod Endocrinol*. 1997;15:19-35.
105. Wade GN, Schneider JE, Li HY. Control of fertility by metabolic cues. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)*. 1996;270:1-19.
106. Kalra SP, Allen LG, Sahu A, Kalra PS, Crowley WR. Gonadal steroids and neuropeptide Y-opioid- LHRH axis: interactions and diversities. *J Steroid Biochem*. 1998;30:185-93.
107. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Amenorrhea. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG, editors. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Madrid: Waverly Hispánica; 2000. p. 421-85.
108. Tataranni PA, Monroe MB, Dueck CA, Traub SA, Nicolson M, Manore NM, et al. Adiposity, plasma leptin concentration and reproductive function in active sedentary females. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:818-21.