

REVISIÓN

Leptina: un péptido con potencial terapéutico en sujetos obesos

Emilio González Jiménez^{a,*}, María José Aguilar Cordero^a, Carmen de Jesús García García^b, Pedro Antonio García López^c, Judit Álvarez Ferre^d y Carlos Alberto Padilla López^e

^aDepartamento de Enfermería, Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada, Granada, España

^bLaboratorio de Antropología Física, Departamento de Ciencias Morfológicas y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

^cDepartamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad de Granada, Granada, España

^dHospital Universitario San Rafael, Granada, Granada, España

^eDepartamento de Enfermería, Universidad de Granada, Granada España

Recibido el 16 de diciembre de 2009; aceptado el 25 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 6 de julio de 2010

PALABRAS CLAVE

Leptina;
Obesidad;
Balance energético

KEYWORDS

Leptin;
Obesity;
Energy balance

Resumen

La obesidad es el resultado de un balance positivo entre la cantidad total de energía ingerida y el catabolismo de esta. Aun siendo muchos los factores implicados en la regulación del metabolismo energético será con el descubrimiento de la leptina cuando se investigue más profundamente sobre la homeostasis energética. Desde su descubrimiento, la leptina ha sido considerada importante en el desarrollo de la obesidad, dado su efecto anorexígeno e influencia sobre la ingesta y gasto energético. La leptina interviene en diversos procesos fisiológicos, como el balance energético, el control del apetito y del peso corporal, el metabolismo de grasas y glúcidos, y en la reproducción. Si bien para su funcionamiento esta hormona cuenta con numerosos receptores específicos a nivel central (hipotálamo) y periféricamente en el músculo esquelético, el pulmón y los riñones. El objetivo de este trabajo ha sido revisar los principales aspectos que llevan a la leptina a ser considerada como un factor relacionado con el desarrollo de la obesidad, así como sobre sus potencialidades como agente anorexígeno.

© 2009 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Leptin: A peptide with therapeutic potential in the obese

Abstract

Obesity is the result of a positive balance between total energy intake and its catabolism. Although many factors are involved in the regulation of energy metabolism, the discovery of leptin led to energy homeostasis being investigated in greater depth. Since its identification, leptin has been considered important in the development of obesity, given

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emigoji@correo.ugr.es (E. González Jiménez).

its anorexigenic effect and influence on food intake and energy expenditure. Leptin is involved in diverse physiological processes such as energy balance, appetite and body weight control, fat and carbohydrate metabolism, and reproduction. However, to be able to function, this hormone has many specific receptors both centrally (hypothalamus) and peripherally in the skeletal muscle, lungs and kidneys. This study aims to review the key aspects relating leptin to the development of obesity and discusses its potential as an anorectic agent.

© 2009 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La regulación del peso y de la composición corporal mantiene una estrecha relación con el balance energético¹. El adecuado mantenimiento de este último dependerá de la existencia de un balance energético negativo, circunstancia solo 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 alimentos². En este sentido, en el niño, 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^{3,4}. Actualmente se sabe cómo 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 (kg/m^2) se puede atribuir a factores genéticos⁵⁻⁷; es decir, el genotipo es un factor 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 el 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 esta parece ser debido a la existencia de múltiples alteraciones genéticas, constituyendo así una afectación multigenética^{8,9}.

Mecanismos y factores influyentes en la regulación 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 7¹⁰. 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^{11,12}. 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^{13,14}. Respecto de la síntesis y las concentraciones circulantes de leptina, hemos de mencionar cómo 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 haga¹⁴. 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 mediodía¹⁵. A pesar de esto, su patrón de secreción resulta similar al de otras hormonas, como la prolactina, la tirotrópina, la melatonina o los ácidos grasos libres, mientras que es opuesto al del cortisol o de la hormona adrenocorticotropa. 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, este 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, 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 hormona¹⁶. 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 grasas

orgánicas¹⁷. 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 períodos de restricción calórica con pérdida de peso. Esto parece indicar que la leptina, secretada por los adipocitos, es 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 plazo¹⁸.

Por otra parte, y considerando la influencia de otras hormonas, como la insulina, en la actualidad se sabe cómo esta incrementa la secreción de leptina con independencia de la tolerancia a la glucosa o la edad, existiendo una asociación estrecha entre las concentraciones de leptina plasmáticas y las de insulina basales en condiciones normales¹⁹. Con todo esto, 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 circulantes²⁰. Entre estas moléculas cabría destacar, en primer lugar, el papel del factor de necrosis tumoral y su implicación sobre las concentraciones de leptina^{21,22}. Se ha demostrado cómo este induce la expresión de leptina en modelos animales. Por su parte, la interleucina 1 parece describir efectos similares sobre las concentraciones de leptina.

Leptina y su implicación en diversas funciones fisiológicas

La evidencia científica disponible muestra cómo la leptina interviene en numerosas funciones fisiológicas, las cuales tendrán su ejecución bien a nivel del sistema nervioso central (SNC) o en órganos periféricos. Sobre el SNC, la leptina actúa a nivel de los receptores específicos, provocando una inhibición de la ingesta por pérdida del apetito²³. De este modo, la leptina interviene en el mecanismo de control a mediano y a largo plazo del balance energético.

De acuerdo a estudios recientes, la leptina actúa dirigiéndose al SNC y encargándose de modular los procesos neuroendocrinos que intervienen en las diversas respuestas adaptativas y comportamientos²⁴. Así, en ratones *ob/ob*, la administración sistémica o intracerebroventricular de leptina, así como también por vía intranasal²⁵, provocará 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 inflamatoria, 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}. Desde un punto de vista sexual y de desarrollo, la leptina cobra una especial

relevancia en el inicio de la pubertad y, con esto, 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 hipotalamohipofisoovárico, la leptina informará 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 LH, hormona folículo estimulante y testosterona. En el caso de mujeres obesas, estas suelen desarrollar una resistencia central a la leptina, originándoles alteraciones gonadales, como cuadros de amenorrea. Pues bien, la administración de leptina en estas pacientes no solo 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 esto la resistencia renal vascular y la frecuencia cardiaca. Teniendo en consideración tales aspectos, resulta obvio plantear cómo en aquellas personas obesas el exceso de leptina jugará un papel crucial en el desarrollo de los trastornos como la hipertensión²⁸.

Se ha verificado una cierta capacidad para intervenir a nivel ocular y ante enfermedades relacionadas con la diabetes mellitus. Así, se ha comprobado cómo 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 mellitus²⁹. La leptina además posee la capacidad de modificar el metabolismo glicídico 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.

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 esto leptina marcada e identificando su existencia en los plexos coroideos de ratón^{30,31}.

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 intracelulares³². En la actualidad se sabe cómo las formas largas predominan en el hipotálamo y sus funciones son mediar en las acciones de la leptina a nivel del 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 leptina³².

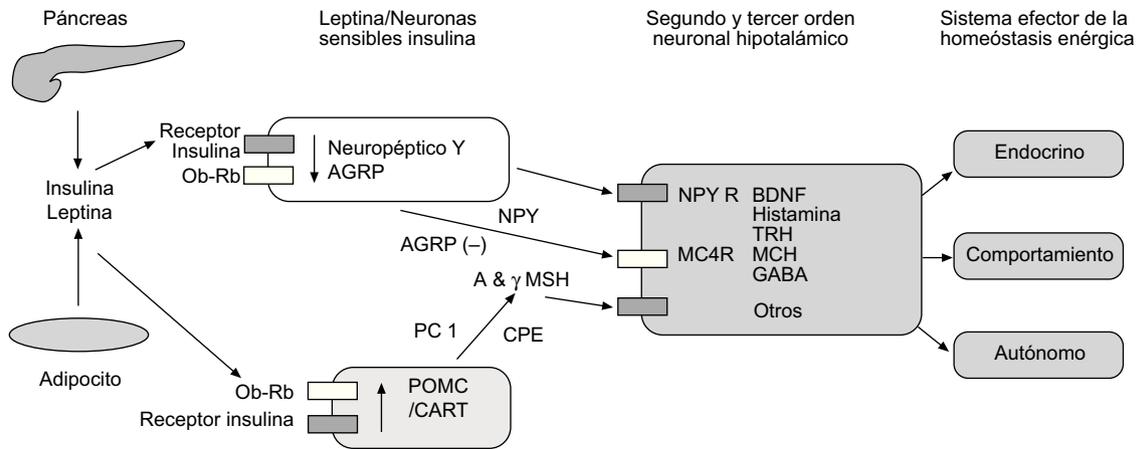


Figura 1 Principales vías efectoras y señalización de la leptina. Adaptado de: Melissa Crocker. 2009 (51). AGRP: Proteína relacionada con agouti; BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro; CART: Cocaína-anfetamina relacionadas con la transcripción; CPE: Carboxipeptidasa E; GABA: Ácido gamma amino butírico; MCH: Hormona concentradora de los melanocitos; MC3R: Receptor 3 melanocortina; MC4R: Receptor 4 melanocortina; MSH: Hormona estimulante de los melanocitos; NPY: Neuropéptido Y; PC 1: Prohormona convertasa 1; POMC: Proopiomelanocortina. TRH: Hormona liberadora de tirotrópina.

Desde un punto de vista anatómico, los receptores de leptina estarán localizados en los núcleos arcuato, paraventricular y en las áreas hipotálamicas ventromedial, lateral (LH) y dorsomedial. En el caso de las áreas hipotálamicas ventromedial y la LH, ambas tendrán influencias dentro y fuera del hipotálamo, regulando con esto la actividad de los sistemas parasimpático y simpático. Luego, estas regiones hipotálamicas expresarán neuropéptidos (NP) implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y del peso corporal³³. Por su parte, el NP-Y constituye un agente orexígeno muy potente, cuyas concentraciones están aumentadas en los ratones *ob/ob*. En un sistema homeostático tan complejo como este también participan otros NP como consecuencia de su activación por la leptina^{34,35}. Es el caso de diversos agentes anorexígenos que, como la colecistoquinina, la bombesina y la insulina, potencian el efecto anoréctico de la leptina. Del mismo modo, se ha comprobado cómo la leptina incrementa los niveles de ARNm de la hormona liberadora de corticotropina, cuya actividad a nivel del núcleo paraventricular se traduce en una disminución de la ingesta y en el aumento del gasto energético. Luego, sobre la base de todo lo anterior, podemos establecer cómo las concentraciones elevadas de leptina serán detectadas por diferentes grupos de neuronas hipotálamicas. 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 negativo³⁶ (fig. 1).

Resistencia a la leptina: una causa de obesidad

Otros autores, en sus estudios iniciales con ratones obesos y diabéticos, plantearon la existencia en ellos de una leptino-

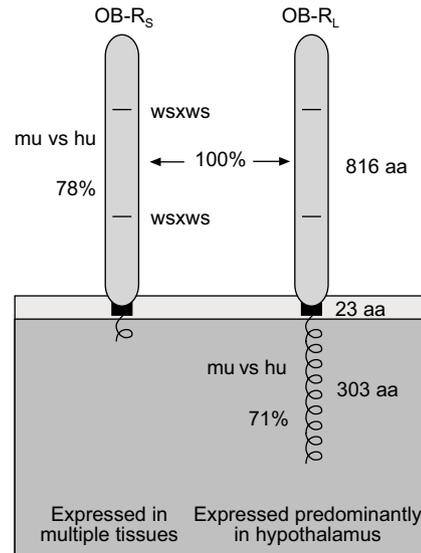


Figura 2 Estructuras corta (OB-R_s) y larga (OB-R_l) del receptor de leptina. Adaptado de: Tartaglia LA, 1997 (32).

resistencia a nivel hipotálamico³⁷. En el caso de humanos, este modelo de leptino-resistencia ha sido ampliamente aceptado, postulándose como causa probable de defectos a nivel del receptor de esta³⁸ (fig. 2). 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 importantes³⁹. 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^{40,41}. Se han descrito alteraciones genéticas entre individuos que poseen deleciones en el gen de la leptina, cursando con amenorrea y obesidad extrema⁴², lo que pone de manifiesto

las primeras descripciones de mutaciones entre genes de leptina o a nivel de sus receptores en sujetos obesos⁴³⁻⁴⁵.

Terapia con leptina en el paciente obeso. Una potencial indicación

En la actualidad, los beneficios terapéuticos de la leptina aplicada en sujetos obesos, así como su vía de administración, suponen aspectos en continuo debate. Los datos existentes de individuos obesos muestran cómo una inyección diaria de leptina por vía subcutánea no solo es bien tolerada, sino que además causa reducciones significativas en el peso corporal de estos⁴⁶, siendo más eficaz que por vía intraperitoneal e intranasal. En el caso de la administración intraventricular, hay que decir que es la más efectiva, aunque bien es cierto que sus riesgos resultan mayores. Sin embargo y a pesar de lo positivo en los resultados existentes, conviene recordar que sea cual fuere su vía de administración, por término general la terapia con leptina no estará exenta de complicaciones. Así, la dosis total de leptina por administrar vendrá definida por aspectos como su solubilidad y capacidad de producir reacciones dérmicas locales. De acuerdo a los datos publicados⁴⁷, la administración intranasal de leptina en animales no solo disminuía considerablemente su peso, sino que además contribuía a reducir significativamente sus ingestas energéticas. Estos datos coinciden con otros ya publicados^{48,49} desde los que se demostró (utilizando la vía subcutánea para su inoculación) una relación directa entre la dosis total administrada de leptina y la pérdida de peso, es decir, cuanto mayores fueron las dosis administradas de esta hormona, mayor resultó la disminución de la ingesta energética y por ende la pérdida de peso. Otra de las técnicas utilizadas, y aún en experimentación, es la utilización de adenovirus para a partir de estos expresar el gen de la leptina en sujetos obesos.

A pesar de que las últimas investigaciones han sido orientadas al estudio del papel de esta hormona en la regulación del peso corporal y control del gasto energético, se han alcanzado grandes avances en lo que a su implicación y actividad en otros procesos orgánicos se refiere^{50,51}. Así, se sabe cómo la leptina participa en toda una serie de procesos y funciones, como la reproducción y la fertilidad⁵², la hematopoyesis^{53,54}, la respuesta inmune y el control de la presión arterial⁵⁵, y ciertos procesos patológicos, como la anorexia⁵⁶, el cáncer, la diabetes mellitus⁵⁷ y los trastornos neuroendocrinos, como el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo primario⁵⁸. No obstante y a pesar de lo progresivo en cuanto al conocimiento de sus funciones, aún son necesarias nuevas investigaciones para dilucidar los entresijos y potencialidades de esta hormona, máxime cuando son tantas las expectativas puestas en ella y en su aplicación como terapia en sujetos con obesidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197.
- SEEDO. SEEDO' 2000 consensus for the evaluation for overweight and obesity and the assessment of obesity management. *Med Clin*. 2000;115:587-97.
- Martínez JA, Frühbeck G. Regulation of energy balance and adiposity: A model with new approaches. *J Physiol Biochem*. 1996;52:255-8.
- Frühbeck G, Sopena M, Martínez JA, Salvador J. Nutrición, balance energético y obesidad. *Rev Med Navarra*. 1997;41:47-54.
- Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:18-27.
- Martínez Murado P, De Pablos Velasco PL. Nuevas perspectivas de la obesidad. *Rev Clin Esp*. 1997;197:303-5.
- Orera M. Aspectos genéticos de la obesidad. En: Moreno B, Monereo S, Álvarez J, editores. *Obesidad: presente y futuro*. Madrid: Grupo Aula Médica; 1997. p. 51-8.
- Warden CH, Fislser JS. Molecular genetics of obesity. En: Bray GA, Bouchard C, James WPT, editores. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 223-42.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC. The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:529.
- 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.
- Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
- Melissa Crocker MBA, Jack A, Yanovski MD. Pediatric obesity: Etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38:525-48.
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol*. 2000;62:413-37.
- Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2004;2:197-208.
- Flier JS. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1407-13.
- Bray GA, York DA. Hypothalamic and genetic obesity in experimental animals: An autonomic and endocrine hypothesis. *Physiol Rev*. 1979;59:719-809.
- Bray GA. Obesity, fat intake, and chronic disease. En: Bloom FE, Kipfer DJ, editores. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*. Nueva York: Raven Press; 1995. p. 1591-608.
- Mohamed-Ali V, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obesity*. 1998;22:1145-58.
- Paul T, John HB. Physiological role of adipose tissue: White adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Nutrition Soc*. 2001;60:329-39.
- Frühbeck G. The adipose tissue as a source of vasoactive factors. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2004;2:197-208.
- 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.
- 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;95:2111-9.
- Banks WA, Leibel CR. Strategies for the delivery of leptin to the CNS target. *J Drug*. 2002;10:297-308.
- Abhiram S. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 2004;145:2613-20.
- 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.
- 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.

27. 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.
28. Kaplan LM. Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology.* 1998;115:997–1001.
29. Flier JS, Maratos-Flier E. Obesity and the hypothalamus: Novel peptides for new pathways. *Cell.* 1998;92:437–40.
30. Simón E, Del Barrio AS. Leptina y obesidad. *Anales Sis San Navarra.* 2002;25:53–64.
31. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998;351:737–42.
32. Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997;272:6093–6.
33. Pirisi A. Leptin linked to blood clots in obesity. *Lancet.* 2002;359:1215.
34. Robertson SA, Leininger GM, Myers MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav.* 2008;94:637–42.
35. 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.
36. Auwerx J, Staels B. Leptin. *Lancet.* 1998;351:737–41.
37. Coleman DL. Obesity and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia.* 1978;14:141–8.
38. Pisabarro R, Irruzábal E, Reculde A, Barrios E, Arocenu A, Aguirre B, et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay.* 1999;15:43–8.
39. Mockus I. Leptina: regulación y asociaciones en la obesidad. *Salud UIS.* 2001;33:84–9.
40. Farooqi IS, Rau H, Whitehead J, O'Rahill YS. Ob gene mutations and human obesity. *Proc Nutr Soc.* 1998;57:471–5.
41. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, et al. Absence of mutations in human ob gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes.* 1996;45:679–82.
42. Stobel A, Camoin TIL, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature.* 1998;18:213–5.
43. 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;45:691–4.
44. 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.
45. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007;356:237–47.
46. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: An evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care.* 2007;30:395.
47. Schulz C, Paulus K, Lehnert H. Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology.* 2004;145:2696–701.
48. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Russell M, Dixon MD, Robert MD, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: A randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 1999;282:1568–75.
49. Roth JD, Roland BL, Cole RL, Trevaskis JL, Weyer C, Koda JE, et al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: Evidence from nonclinical and clinical studies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:7257–62.
50. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S, et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest.* 2005;115:3579–86.
51. Crocker MK, Yanovski JK. Pediatric obesity: Etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38:525–48.
52. Rosenbaum M, Leibel RL. Leptin: A molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *TEM.* 1998;9:117–24.
53. Mikhail AA, Deck EX, Shafer A, Barut B, Gbur JS, Zupancic TJ, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood.* 1997;89:1507–12.
54. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Bregman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J.* 1998;12:57–65.
55. Frühbeck G. Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes.* 1999;48:903–8.
56. Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, et al. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1259–65.
57. Mulligan K, Khatami H, Schwarz JM, Sakkas GK, De Paoli AM, Tai VW, et al. The effects of recombinant human leptin on visceral fat, dyslipidemia, and insulin resistance in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy and hypoleptinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1137–44.
58. Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL, Considine RV, De Leeuw III. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23(Suppl 1):29–36.