

# Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen  
*Volume* **10**

Número  
*Number* **3**

Julio-Septiembre  
*July-September* **2002**

*Artículo:*

## El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad

Derechos reservados, Copyright © 2002:  
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**Medigraphic.com**



## Artículo de revisión

# El papel de la leptina en el desarrollo de la obesidad

Alfonso Villaseñor\*

\* Presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Correspondencia:  
Dr. Alfonso Villaseñor  
Hidalgo No. 327-901  
Colonia Centro  
León, Gto.  
Teléfono: (477) 716-6405  
Fax: (477) 716-2142

Fecha de recepción: 02-Julio-2002  
Fecha de aceptación: 10-Agosto-2002

### Resumen

La leptina, un péptido de 167 aminoácidos es sintetizado y secretado por el adipocito, el cual provee una señal retroalimentadora del tejido adiposo a sus receptores en el hipotálamo. Los adipocitos viscerales parecen producir menos leptina que su contraparte subcutánea. Este péptido es transportado en la sangre y atraviesa la barrera hematoencefálica inhibiendo el neuropéptido Y, una sustancia con gran efecto estimulante sobre el apetito, también inhibe a otros neuropéptidos orexígenos. Niveles altos de leptina son indicativos de un exceso de masa adiposa. Concomitantemente, el neuropéptido Y, produce un aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal resultando en hipercolesterolemia y además inhibición de la termogénesis. (El neuropéptido Y, también inhibe la actividad termogénica del tejido adiposo pardo de la rata). Estos efectos limitan aumento extra del peso. Modelos animales en los que la leptina (ratón ob/ob) o su receptor hipotalámico (ratón db/db y fa/fa) se encuentran ausentes, están asociados con obesidad y resistencia a la insulina. En la mayor parte de los humanos obesos la leptina se encuentra elevada, lo que sugiere más bien una resistencia a la leptina, que una deficiencia hormonal. Los niveles plasmáticos de leptina corresponden con la hiperinsulinemia independientemente del índice de masa corporal.

**Palabras clave:** Leptina, obesidad, hipotálamo, gene ob, receptor, peso corporal, neuropéptido Y, balance de energía.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 135-139.

### Abstract

*Leptin is a 167 aminoacid protein synthesized and secreted by adipocytes which provides a feedback signal from adipose tissue to receptors in the hypothalamus. Visceral adipocytes appear to produce less leptin than their subcutaneous counterpart. Leptin traverses the blood-brain barrier to inhibit the synthesis of neuropeptide Y with powerful stimulatory effects on appetite. Also inhibits other orexigenic neuropeptides. High leptin levels, indicative of an excessive adipose tissue mass, also lead to increased thermogenesis (neuropeptide Y, also inhibits the activity of thermogenic brown adipose tissue in the rat). Concomitantly, neuropeptide Y administration increases the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, with resulting hypercortisolemia and increased susceptibility to stressful situations. These effects serve to limit further weight gain. Animal models in which leptin (ob/ob mouse) or its hypothalamic receptor (db/db mouse, fa/fa rat) are absent are associated with obesity and insulin resistance. Circulating leptin concentrations are elevated in most obese humans implying cellular resistance rather than deficiency. Plasma leptin concentrations correlate with hyperinsulinemia independently of body mass index.*

**Key words:** Leptin, obesity, hypothalamus, ob gene, receptor, body weight, neuropeptide Y, energy balance.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2002;10(3)Julio-Septiembre. 135-139.

La obesidad definida como incremento de la grasa corporal, se ha convertido en un problema de salud en todas las sociedades occidentales, no se habla sólo de las personas nacidas en occidente, sino aun de los inmigrantes de todas las razas.

El método más comúnmente aceptado para medir la grasa corporal es el llamado Índice de Masa Corporal o IMC, que se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la talla en centímetros al cuadrado.

Existen una serie de riesgos bien identificados asociados a la obesidad, con un nadir en 24 y un aumento de la mortalidad del 27 en adelante. Entre estos riesgos se encuentran la diabetes mellitus no insulinodependiente, la hipertensión arterial sistémica, la hiperlipidemia y la cardiopatía coronaria isquémica.<sup>1</sup>

Habitualmente el problema de la obesidad lo encontramos definido en forma por demás sencilla como una situación en la que existe un balance energético positivo, resultante de una ingesta calórica superior al gasto energético. Sin embargo, el origen de la obesidad se encuentra pobremente entendido. Es frecuente observar que prejuicios como la pereza, la inactividad, la glotonería o la falta de fuerza de voluntad, se encuentren mencionados como causas aún entre el gremio médico.<sup>2</sup>

En la última década han aparecido estudios en los cuales se resalta la importancia de los factores genéticos en el origen y desarrollo de la obesidad,<sup>3</sup> además de los factores ambientales ya conocidos.<sup>4</sup>

Existen roedores como los ratones ob/ob, db/db o fa/fa que han servido como modelos genéticos de la obesidad, el estudio de sus genotipos y la clonación de algunos de sus genes, han hecho que se cambie el concepto del papel del adipocito y del tejido adiposo de un tejido de reserva de energía, al de un órgano secretor de varias hormonas entre las que se encuentra la leptina.<sup>5</sup>

La leptina es un péptido secretado por el tejido adiposo que circula en la sangre unida a proteínas ligantes, y actúa a nivel del sistema nervioso central regulando parte del comportamiento alimentario y el balance de energía.<sup>5-7</sup>

## FACTORES GENÉTICOS Y OBESIDAD

Los estudios experimentales de la obesidad han ayudado a comprender muchos de los factores genéticos de la enfermedad. La identificación del gene ob encontrado en el cromosoma 6 de los roedores y más tarde la clonación del mismo, permitieron conocer su producto, un péptido compuesto por 167 aminoácidos que recibió el nombre de leptina, que viene del griego leptos que quiere decir delgado.<sup>6</sup>

La leptina es producida exclusivamente por el adipocito. La deficiencia de este péptido es responsable de la

obesidad encontrada en el ratón ob/ob y puede ser revertida mediante la administración de leptina.<sup>6,7</sup>

El gene db encontrado en el cromosoma 4 del ratón engloba el receptor de la leptina, y la deficiencia de éste, se encuentra en el ratón db/db o ratón diabético.<sup>5,7</sup> El receptor de la leptina también ha sido clonado y su estructura pertenece a la clase I de la familia de receptores de la citokina.<sup>5</sup>

La obesidad es una enfermedad multifactorial con un componente genético muy importante.<sup>5</sup> En el humano, se han identificado cuando menos 20 locus genéticos. Varios polimorfismos se han asociado con diferentes aspectos de la obesidad.<sup>8</sup> Sin embargo, ninguna de estas mutaciones han demostrado el estar directamente envueltas en el desarrollo de la obesidad en el ser humano.<sup>8</sup>

Hasta hoy se continúan haciendo esfuerzos para identificar las bases genéticas y moleculares de la obesidad humana. Es posible que en el futuro se identifiquen varios genes, locus, regiones genéticas o alteraciones en las cercanías de estas regiones que puedan afectar la expresión de alguno o algunos genes. Existen muchas mutaciones o variantes genéticas diferentes que son responsables de la obesidad en el humano. Muy probablemente combinaciones de estos genes pueden aumentar la susceptibilidad a la obesidad cuando las condiciones ambientales sean propicias. La posibilidad de que varios de estos genes interactúen entre sí y el medio ambiente será la base mediante la cual podamos sustentar el entendimiento de las bases fisiológicas de la obesidad.<sup>9</sup>

## LA LEPTINA, ACCIONES Y VÍAS METABÓLICAS

Estudios de fisiología han demostrado que la leptina es secretada por el adipocito como respuesta a la alimentación para así suprimir el apetito a través de una acción vía hipotalámica. Los adipocitos de la grasa visceral producen menos leptina que los de la grasa subcutánea. El receptor de la leptina tiene cuando menos dos variantes, una llamada receptor "corto" que sirve para transportar el péptido de la barrera hemato-encefálica y una vez que llega hasta el hipotálamo se une a su receptor "largo", estos receptores son también llamados receptor a y receptor b.<sup>10</sup>

Una vez en el hipotálamo llega al núcleo arcuato, al núcleo ventromedial, al núcleo dorsomedial y posiblemente a otras áreas del cerebro relacionadas con el balance de energía iniciando una cascada de señales específicas que inhiben muchos de los neuropéptidos orexigénicos. Al hacer esto la leptina ejerce su efecto disminuyendo la ingesta alimentaria y el peso corporal, aumentando la oxidación grasa y el gasto energético favoreciendo así el adelgazamiento.<sup>10-13</sup>

Los efectos centrales de la leptina producen una reducción de la ingesta alimentaria a través de su acción sobre

los neuropéptidos cerebrales orexigénicos, así vemos que la secreción de leptina disminuye la producción del neuropéptido Y, de la hormona concentradora de melanina, de la orexina, de la proteína relacionada con el agouti y aumenta la producción o los niveles de los neuropéptidos que inhiben la ingesta como son el regulador de la transcripción de cocaína y anfetamina, la hormona liberadora de corticotropina, el sistema de la melanocortina con la pro-opiomelanocortina, la hormona estimulante de la melanocortina y del receptor de la melanocortina-4.

El neuropéptido Y se produce en el núcleo arcuato y es liberado por el núcleo paraventricular del hipotálamo, se encuentra ampliamente distribuido en el cerebro. Al unirse a sus receptores Y<sub>1</sub> y Y<sub>5</sub> aumenta la ingesta de alimentos y estimula la secreción de insulina por vía parasimpática.<sup>14,15</sup> El aumento en la ingesta se va a reflejar en un aumento de peso.<sup>15,16</sup>

Concomitantemente el neuropéptido Y aumenta la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que resulta en un aumento del cortisol plasmático y un aumento en la susceptibilidad al stress.<sup>15,17</sup> Finalmente, el neuropéptido Y reduce la actividad de las vías nerviosas eferentes de tipo simpático que llegan al tejido adiposo marrón, y el resultado de esto es una disminución de la disipación del calor.<sup>18,19</sup>

Las consecuencias metabólicas de estos cambios hormonales (aumento de los niveles plasmáticos de insulina y cortisol) originados por la infusión cerebral de neuropéptido Y, son un incremento del tejido adiposo y de la actividad lipogénica del hígado debido a la hiperinsulinemia,<sup>15,16</sup> además de disminución de la utilización de glucosa por el músculo debida a resistencia a la acción de la insulina, posiblemente causada por la hiperinsulinemia y la hipercortisoolemia.<sup>15,16</sup>

Fisiológicamente los cambios antes mencionados son más modestos, pero persisten hasta que la leptina es secretada hacia el torrente sanguíneo como resultado de la hiperinsulinemia producida por la ingesta de alimentos. En estudios recientes se ha descrito un mecanismo clave en el que se demuestra que la leptina y la insulina tienen acciones combinadas en el control hipotalámico del apetito. Se sabe que tanto la leptina como la insulina tienen un efecto inhibitorio sobre la ingesta alimentaria, ya que ambas modulan la actividad neuronal hipotalámica de manera similar y las dos tienen receptores en el núcleo arcuato del hipotálamo, descubriéndose que la anorexia producida por la leptina es debida a la activación enzimática de sustratos receptores de la insulina en el hipotálamo. Así pues, tanto la insulina como la leptina comparten una señal intracelular hipotalámica, cuyo efecto común es la inducción de la anorexia.<sup>20-22</sup>

La hormona concentradora de melanina es otro neuropéptido presente en varias áreas del cerebro, particu-

larmente en el hipotálamo lateral, tiene también un efecto orexigénico.<sup>23</sup> Al igual que en el caso del neuropéptido Y, la administración de leptina, disminuye la expresión hipotalámica de la hormona concentradora de melanina y produce anorexia.<sup>24</sup> Otras acciones del péptido están siendo estudiadas ya que parece tener otra serie de efectos a nivel cerebral que van más allá del comportamiento alimentario.<sup>25</sup>

En el hipotálamo lateral y posterior se producen otros dos péptidos: la orexina A y la orexina B, ambas producen un incremento del apetito, aunque ciertamente menor que el neuropéptido Y, y la hormona concentradora de melanina. Al igual que sucede con estas dos hormonas, la administración de leptina produce una disminución de los niveles de orexina A en el hipotálamo lateral.<sup>26</sup> Aún se necesitan más datos e investigación para dilucidar completamente el papel fisiológico de las orexinas en la ingesta de alimentos.

Recientemente se ha descubierto un nuevo péptido hipotalámico de tipo anorexígeno que ha sido llamado regulador de la transcripción de cocaína y anfetamina (CART), que se encuentra regulado por la leptina.<sup>27</sup> La importancia fisiológica y patológica de este péptido aún no ha sido dilucidada.

La hormona liberadora de corticotropina además de su papel controlador del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, tiene un efecto central que induce a un balance negativo de energía y a pérdida de peso al producir una reducción de la ingesta y aumentar la termogénesis. La administración de leptina aumenta los niveles hipotalámicos de esta hormona, la forma a través de la cual la leptina aumenta la hormona liberadora de corticotropina parece ser el estimular la expresión de su receptor tipo 2 situado en el hipotálamo ventromedial.<sup>28</sup>

La pro-opiomelanocotina es la precursora de varias moléculas diferentes de melanocortinas entre las que se encuentran la ACTH, la betaendorfina y las hormonas estimulantes de los melanocitos. La hormona estimulante de los melanocitos tipo alfa cuando es inyectada vía intracerebro-ventricular a ratas normales reduce la ingesta alimentaria.<sup>29</sup>

Puesto que los principales efectos de la leptina son el disminuir la ingesta de comida, reducir el peso corporal y aumentar la disipación de energía, se ha postulado que esta hormona puede producir estos cambios influenciando el sistema de la melanocortina. Es por lo tanto interesante el hacer notar que la acción de la ingesta de comida que produce la leptina, puede ser bloqueada por un antagonista (SHU9119) del receptor 4 de la melanocortina. Por lo tanto el receptor 4 puede ser importante en la mediación de los efectos de la leptina.<sup>30</sup>

El efecto reductor de la ingesta de comida producido por la hormona estimulante de los melanocitos tipo alfa

se encuentran bajo la influencia inhibitoria de un antagonista del receptor de la melanocortina 4 llamado proteína relacionada con el agouti.<sup>31</sup> La administración de leptina origina aumento de la pro-opiomelanocortina y disminución de la proteína relacionada con el agouti.<sup>32</sup> Por lo tanto se puede concluir que la leptina disminuye la ingesta alimentaria y el peso corporal en parte al favorecer la acción de la melanocortina a nivel de su receptor 4 y por otra al prevenir la influencia inhibitoria de la proteína relacionada con el agouti en ese mismo receptor.<sup>33</sup> Este efecto específico de la leptina es probablemente añadido a su efecto inhibitorio sobre el neuropéptido Y que es uno de los orexígenos más potentes.

Se puede concluir que a pesar de los enormes avances en prácticamente todas las ramas de la ciencia, el origen de la obesidad aún no ha sido completamente dilucidado, sin embargo, cada día existen avances importantísimos que al mismo tiempo que lo hacen más complicado, nos van clarificando aspectos que hasta hace poco tiempo nos eran desconocidos.

El papel de la leptina sobre el control del peso corporal continúa siendo estudiado intensamente. Tanto en animales como en humanos la concentración sanguínea de la leptina, refleja la cantidad de masa adiposa presente en el cuerpo, existiendo una fuerte correlación positiva entre estas variables. El aumento de la leptina en el obeso puede indicar que existe una resistencia a la leptina, posiblemente como resultado de una reducción en el transporte de leptina hacia el cerebro. Se ha descubierto un ritmo circadiano en relación con la ingesta de comida, observándose los niveles más bajos durante los períodos de inactividad, y los niveles más altos 8 horas después de la alimentación.<sup>34</sup> Este ritmo, junto con el hecho de cambios importantes en los niveles de leptina en situaciones en las que no existen cambios notables en el peso corporal sugieren que este péptido puede estar relacionado con otros factores además del tamaño de la masa adiposa.

Finalmente, empiezan a aparecer evidencias de que la leptina puede tener efectos sobre los sistemas neuroendocrinos relacionados con la reproducción y la conservación de energía durante períodos en los que hay privación alimentaria.<sup>35</sup>

## CONCLUSIONES

La descripción de los efectos de la leptina sobre los neuropéptidos orexígenos y anorexígenos y su interrelación con ellos y otras hormonas, enfatiza lo complejo que es la regulación de la ingesta alimentaria y su evolución a comer en exceso y a la obesidad. Es importante advertir que dicha complejidad es aún mayor que la descrita aquí, ya que otros factores adicionales no han

sido mencionado para no salirse del tema. Por ejemplo, el papel de los glucocorticoides no se ha mencionado, si bien estas hormonas favorecen la aparición de la obesidad a través de diferentes mecanismos, uno de ellos es la inhibición del efecto adelgazador de la leptina. La insulina una vez que está en el cerebro, después de atravesar la barrera hematoencefálica, parece participar en la regulación de la homeostasis energética, disminuyendo la ingesta alimentaria y el aumento del peso corporal en varias especies animales. Muy posiblemente en el futuro cercano nuevos neuropéptidos serán descubiertos.

La leptina parece regular muchos de los neuropéptidos orexígenos y anorexígenos, sólo el tiempo podrá decir si puede regular a todos ellos. Su importancia fundamental en la modulación de la ingesta alimentaria, peso corporal y gasto energético, está apoyada por el hecho de que disminuye la expresión o la producción de muchos neuropéptidos que favorecen la ingesta, mientras que al mismo tiempo influye favoreciendo la presencia de otros que inhiben estos procesos. Así pues, la leptina parece estar situada estratégicamente en el lugar preciso en donde se puede modular el equilibrio dinámico entre los neuropéptidos con acciones opuestas.

Es importante el hacer notar que muchos de los genes y de los neuropéptidos envueltos en la regulación de la homeostasis del peso corporal descubiertos en los animales, también se encuentran presentes en el ser humano. Se empieza a descubrir en el humano mutaciones del gen de la leptina y del gene receptor de la leptina, así como otras mutaciones que originan obesidad. Esto hace pensar que muchos de los efectos y de las vías descritas aquí, muy posiblemente estén presentes en el hombre.

No cabe la menor duda que el descubrimiento de la leptina ha revolucionado y ha abierto una nueva era en la investigación de la obesidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pi-Suyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Int Med* 1993; 119: 655-660.
2. Maddox GL, Liederman V. Overweight as a social disability with medical implications. *J Med Educ* 1969; 44: 214-220.
3. 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: 425-432.
4. Stunkard A, Coll M, Lundquist S, Meyers A. Obesity and eating style. *Arch Gen Psych* 1980; 37: 1127-1129.
5. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J. Identification and expression cloning of a leptin receptor OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271.
6. Haldas JL, Gajiwala Ks, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.

7. Campfield LA, Smith FJ, Burn P. The OB protein (leptin) pathway-A link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm Metab Res* 1996; 28: 619-632.
8. Bouchard C. Genetics of obesity: an update of molecular markers. *Int J Obes* 1995; 19: S10-S13.
9. Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Bouchard C. The human obesity gene map: the 1998 update. *Obes Res* 1999; 7: 111- 129.
10. Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzaden JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635.
11. Schwartz MW, Seely RT, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-1106.
12. Hakkansson ML, Meister B. Transcription factor STAT-3 in leptin target neurons of the rat hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1998; 68: 420-427.
13. Cusin I, Zakrewska KE, Boss O, Muzzin P, Giaco bino JP, Riquier D, Jeanrenaud B, Rohner-Jeanrenaud F. Chronic central leptin infusion enhances insulin-stimulated glucose metabolism and favors the expression of uncoupling proteins. *Diabetes* 1998; 47: 1014-1019.
14. Hu Y, Bloomquist BT, Cornfield LJ, De Carr LB, Flores-Riveros JR, Friedman L, Jiang P, Lewis-Higgins L, Sadlowski Y, Scheaffer J, Velázquez N, Mc Caleb ML. Identification of a novel hypothalamic neuropeptide Y receptor associated with feeding behavior. *J Biol Chem* 1996; 271: 26315-26319.
15. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993; 133: 1753-1758.
16. Vettor R, Zarjevski N, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Induction and reversibility of an obesity syndrome by intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats. *Diabetologia* 1994; 37: 1202-1208.
17. Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, Zakrewska KE, Halban PA, Gaillard RC, Jeanrenaud B. Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats: status of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, and vagal mediation of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1997; 40: 1249-1277.
18. Billington CJ, Briggs JE, Grace M, Levine AS. Effects of intracerebroventricular injection of neuropeptide Y on energy metabolism. *Am J Physiol* 1991; 260: R321-327.
19. Bryan GA. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(Suppl 1): 265S-271S.
20. Niswender KD, Stearns WH, Schwartz MW. Evidence of IRS-P13K signaling in the hypothalamic response to insulin and leptin. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): Abstract 53-OR.
21. Carvalheira JB, Siloto RMP, Ignacchitti I. Insulin modulates leptin induced STAT 3 activation in rat hypothalamus. *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): Abstract 54-OR.
22. Cnop M, Landchild MJ, Vidal J, Knowles NG, Wang F, Hull RL, Boyko EJ, Retzalff BM, Knopp RH, Kahn SE, Carr DR, Havel PJ, Walden CE. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. *Diabetes* 2002; 51: 1005-1015.
23. Skofitsch G, Jacobowitz DM, Zamir N. Immunohistochemical localization of a melanin concentrating hormone-like peptide in the rat brain. *Brain Res Bull* 1985; 15: 635-649.
24. Sahu A. Leptin decreases food intake induced by melanin concentrating hormone (MCH) galanin (GAL) and neuropeptide Y (NPY) in the rat. *Endocrinology* 1998; 139: 4739-4742.
25. Cambers J, Ames RS, Bergsma D, Muir A, Fitzgerald LR, Hervieu G, Dytko GM, Foley JJ, Martin J, Liu WS, Park J, Ellis C, Ganguly S, Konchar S, Cluderay J, Leslie R, Wilson S, Sarau HM. Melanin concentrating hormone is the cognate ligand for the orphan G-protein-coupled receptor SLC-1. *Nature* 1999; 400: 261-265.
26. Hakansson M, De Lecea, Sutcliffe JG, Yanagisawa M, Meister B. Leptin receptor and STAT 3-immunoreactivities in Hypocretin/Orexin neurons of the lateral hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 1999; 11: 653-663.
27. Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribe U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, Larsen PJ, Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393: 72-76.
28. Nishiyama M, Makinos, Asaba K, Hashimoto K. Leptin effects on the expression of type 2 CRH receptor mRNA in the ventromedial hypothalamus in the rat. *Neuroendocrinology* 1999; 11: 307-314.
29. Tritos NA, Vicent D, Gillete J, Ludwig DS, Flier ES, Maratos-Flier E. Functional interactions between melanin concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. *Diabetes* 1998; 47: 1687-1692.
30. Seely RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG, Schwartz MW. Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 1997; 390: 349.
31. Rossi M, Kim MS, Morgan DG, Small CJ, Edwards CM, Sunter D, Abusnana S, Goldstone AP, Russell SH, Stanley SA, Smith DM, Yagaloff K, Gathei MA, Bloom SR. A C-terminal fragment of agouti related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone *in vivo*. *Endocrinology* 1998; 139: 4428-4431.
32. Wilson BD, Bagnol D, Kaelin CB, Ollmann MM, Gantz I, Watson SJ, Barsh GS. Physiological and anatomical circuitry between agouti-related protein and leptin signaling. *Endocrinology* 1999; 140: 2387-2397.
33. Wilson BD, Ollmann MN, Barsh GS. The role of agouti related protein in regulating body weight. *Mol Med Today* 1999; 5: 250-256.
34. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes* 1996; 45: 699-701.
35. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.