



Artículo de revisión

Leptina

Norma García Soto *

* Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortínez del IMSS.
Av. Cuauhtémoc s/n esquina Cervantes y Padilla
Tel. 012299343500
Correo electrónico: julitanorma@hotmail.com

Correspondencia
Dr. Alejandro Romero Zazueta
Clínica de Endocrinología
Hospital Ángeles Culiacán
Blvd. Vialidad Central 2193-A
80020 Culiacán, Sin. Méx.
Tel.: 667-7587935
E-mail: aromez@gmail.com

Fecha de recepción: 29-Abril-2007
Fecha de aceptación: 30-October-2007

Resumen

La leptina es una citoquina que se produce en un 95% en el tejido adiposo, se liga a su receptor en el hipotálamo e inhibe al neuropéptido Y, estimula a la POMC (pro-opiomelanocortina), incrementando la actividad simpática y el balance de energía, por lo tanto inhibe la ingesta de alimentos y estimula la expedición de energía, regula la homeostasis lipídica intracelular y favorece la oxidación de ácidos grasos. En la obesidad los niveles de leptina se encuentran aumentados y sus receptores solubles se encuentran disminuidos; la falla en la señalización en el receptor de leptina produce un incremento en la síntesis de ácidos grasos, hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y muscular, resistencia a la insulina, falla en las células beta y diabetes mellitus, dichas alteraciones están presentes en el síndrome metabólico, la lipodistrofia, y en las mutaciones genéticas de la leptina. Las mutaciones en el gen de la leptina como en sus receptores causan hiperfagia, obesidad severa y resistencia a la insulina. La administración de leptina recombinante en las mutaciones genéticas y en la lipodistrofia reduce la obesidad y sus efectos metabólicos. Sin embargo su aplicación en la obesidad no tiene efectos significativos.

Palabras clave: Leptina, obesidad, lipotoxicidad, resistencia ala insulina.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3): 132-137

Abstract

Leptin is a cytokine derived of the adipose tissue (95%), it binds to its receptor in the hypothalamus and inhibits the neuropeptid Y and stimulates the POMC (pro-opiomelanocortin), increasing the sympathetic activity and energy balance, therefore it inhibits food ingestion and stimulates the release of energy, regulates the intracellular lipid homeostasis and favors fatty acid oxidation. In obesity, leptin levels are increased and their soluble receptors are diminished; the inability of signaling the leptin receptor produces an increase in fatty acid synthesis, hypertriglyceridemia, hepatic and muscular steatosis, insulin resistance, failure of the beta cells and diabetes mellitus. These alterations are present in the metabolic syndrome, lipodystrophy, and leptin genetic mutations. The mutations in leptin gene cause hyperphagia, severe obesity and insulin resistance. The administration of recombinant leptin in genetic mutations and lipodystrophy reduces obesity and its metabolic effects; nevertheless, its application in obesity does not have significant effects.

Key words: Leptin, obesity, lipotoxicity, insulin resistance.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2007; 15(3): 132-137

LEPTINA

La leptina del griego *leptos*: delgado, es una de las citokinas recientemente descritas a partir de los estudios de Zang y colaboradores en ratones Ob/Ob en 1994. Es una señal importante en la regulación del tejido adiposo y el peso corporal inhibiendo la ingesta de alimentos y estimulando la expedición de energía. Los defectos en la producción de leptina causan obesidad severa, hiperlipidemia y resistencia a la insulina.¹

EL GEN DE LA LEPTINA Y SUS RECEPTORES

La leptina es el producto del gen Ob/Ob, que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7(7q31) y es similar a los roedores, está conformada por 4 hélices y 167 aminoácidos con un amino-terminal de 21 aminoácidos, es producida en un 95% en el tejido adiposo especialmente subcutáneo y su secreción es proporcional a la cantidad de tejido adiposo corporal y al estado nutricional, también se produce en pequeñas cantidades en otros

tejidos como la placenta, hueso, cartílago, dientes y cerebro; la leptina circula en la sangre unida a una proteína de 16 kDa con 146 aminoácidos,² en individuos delgados la mayor proporción de la leptina circula ligada a proteínas, en individuos obesos predomina la forma libre.³ Tiene una vida media de 30 minutos, es liberada en pulsos con una frecuencia de 3.6 pulsos cada 24 hs y generalmente 2 a 3 horas después de los alimentos. La frecuencia de los pulsos varía de acuerdo a la cantidad de tejido adiposo.⁴ También tiene un ritmo circadiano relacionado al incremento de la insulina y al ritmo del cortisol¹ con un pico a las 2 AM.³ Su vía de eliminación es renal.⁴

La regulación de la síntesis y secreción depende de múltiples factores, la leptina induce una regulación a través de una vía no autocrina que permite la reducción de su propio RNA mensajero. Su principal regulador es la cantidad de tejido adiposo, además de otros factores como el sexo; las concentraciones son más elevadas en las mujeres que en los hombres, estas diferencias no son debidas sólo a la diferencia de la masa grasa. La diferencia en la etnicidad no es aún bien entendida; la raza negra tiene mayores concentraciones de leptina que la raza blanca, aún ajustados al volumen de grasa.⁵ En cuanto a la edad, hay diferencias entre niños y adolescentes, siendo las concentraciones más elevadas en estados puberales.³ Además, diversas sustancias modifican las concentraciones de leptina, por ejemplo una infusión de somatostatina e isoproterenol disminuyen las concentraciones de leptina, la administración crónica de melatonina reducen también los niveles de leptina.⁴

La leptina ejerce sus efectos a través de los receptores localizados en diferentes tejidos, como en el núcleo arcuato en el hipotálamo, en el músculo esquelético, ovario, corteza adrenal y células beta del páncreas.¹

Los receptores para la leptina comparten homología con la subunidad gp130 del receptor de la Interleucina 6, que pertenecen a la familia de receptores de la citocinas clase 1 como las interleucinas-6 (IL-6), el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor inhibidor de leucemia (LIF).²

A nivel celular, el receptor de leptina tiene una proteína transmembrana que inicia la señal y la cascada de fosforilación vía Jak/STAT (transductores de señal y activadores de transcripción) que incrementa la fosforilación y señal de transductores y activadores de transcripción (STAT3), el STAT3 dimeriza, transloca al núcleo y regula la actividad transcripcional de los genes blanco.^{2,4} Se han identificado 6 isoformas de receptores de leptina en ratones: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf² y 5 isoformas en humanos: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Re. Las porciones extracelulares y transmembrana son idénticas entre las isoformas cortas y largas. Las diferencias se encuentran en la longitud de la porción citoplas-

mática. La forma larga tiene 302 aminoácidos de residuos citoplasmáticos comparados con las formas cortas que tienen de 32 a 40 aminoácidos. El receptor Ob-Rb de la leptina es una forma soluble en donde no contiene la porción intracelular o transmembrana, es decir tiene sólo una porción extracelular y está compuesta de 1,162 aminoácidos, la leptina circulante atraviesa la barrera cerebral y se liga a su receptor en el hipotálamo y activa la vía Jak-STAT3,^{1,3} y estimula o inhibe la liberación de varios neurotransmisores.

La resistencia a la insulina y la obesidad abdominal están asociadas con concentraciones bajas del receptor soluble para la leptina y con una baja relación entre la leptina unida a proteínas y la forma libre, independientemente de la masa grasa. Las concentraciones bajas del receptor soluble y las bajas fracciones de proteína ligada son marcadores de la resistencia a la leptina, la cual es un marcador independiente asociado con la resistencia a la insulina y obesidad abdominal y puede constituir un componente adicional del síndrome metabólico.³

Las isoformas del receptor han sido identificadas en diferentes tejidos, como la hipófisis, órganos reproductivos masculinos y femeninos, glándula mamaria, sistema inmune, intestino, riñón y pulmón.¹

La mutación en el gen de la leptina en el ratón ob/ob fue descrita en 1950 con la consecuente ausencia de producción de la leptina, causando obesidad, hiperfagia, hipotermia, resistencia a la insulina extrema e infertilidad; la administración de leptina restaura estas alteraciones. En humanos se han reportado 6 casos de dos familias de mutaciones en el gen de la leptina en homocigotos, causando obesidad extrema y niveles bajos de leptina. Otra mutación en el gen de leptina en el codón 133 del nucleótido de la guanidina ha sido reportada en 2 niños de padres consanguíneos. Estos niños producían muy pequeñas cantidades de leptina con la subsecuente hiperfagia, obesidad, sin hipotermia, con niveles normales de cortisol y glucosa plasmática.^{1,5} Cuatro miembros de una familia Turca tuvieron sustitución de C-T en el codón 105 en el gen de la leptina que causó la sustitución en las proteínas Arg-Trp. Los individuos presentaron obesidad severa y otras anomalías endocrinas incluyendo hipogonadismo, el tratamiento de estos individuos con leptina resultó de una dramática disminución de peso y revirtió todas las anomalías endocrinológicas.⁶⁻⁹

La esperanza fue que las formas comunes de obesidad fueran deficientes de leptina, sin embargo la mayoría de los casos la obesidad está caracterizada por niveles elevados de leptina.^{1,10}

Las mutaciones en receptor de la leptina han sido descritas en ratas Zucker, esta mutación causa obesidad severa que no es reversible a la administración de leptina.¹ En tres hermanas consanguíneas de una familia de ori-

gen Kaliban se encontró un defecto en el receptor de la leptina, estas mujeres presentaron hiperfagia, obesidad e inmadurez sexual.¹¹

CONTROL HIPOTALÁMICO.

Los sitios del hipotálamo como el núcleo arcuato, núcleo ventromedial, dorsomedial, del hipotálamo lateral están implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y regulación del peso corporal. Los neuropéptidos hipotalámicos involucrados en la homeostasis de energía incluyen péptidos orexigénicos y anorécticos; el neuropéptido Y (NPY) y la proopiomelanocortina (POMC) respectivamente.

El NPY es el principal péptido que estimula el apetito. A nivel experimental produce hiperfagia, diabetes y obesidad, también co-expresa la proteína Agouti-related protein (AgRP) también un péptido orexígeno.¹²⁻¹⁵ La leptina ejerce su función principal inhibiendo el ambos péptidos.

La POMC y sus precursores como las melanocortinas (MC) α y β , y la hormona estimulante de los melanocitos (MHS), se ligan a los receptores 3 y 4 de los melanocitos (MC3/4R), la AgRP es un antagonista de los péptidos de la melanocortina y sus receptores; la leptina estimula la actividad neuronal de POMC estimulando la actividad simpática y regulando el balance de energía.^{12,15} En el núcleo arcuato las neuronas de la POMC coexpresan el péptido relacionado con la cocaína y anfetaminas (CART) también un potente inhibidor de la ingesta de alimentos. Una mutación en el gen de la POMC resulta de obesidad sugiriendo un papel importante de la melanocortina en el hipotálamo como regulador de energía.¹²

La leptina tiene efecto anorexigénico u otros neuropéptidos como las orexinas (orexina A y orexina B) conocidas también como hipocretinas-1 y 2, recientemente descubiertas en el hipotálamo) regulan la conducta alimentaria; generalmente se encuentran incrementadas durante el ayuno y disminuyen con la ingesta de energía. Las orexinas se encuentran reducidas cuando los niveles de leptina se encuentran incrementados, por ejemplo en la obesidad. Una infusión intracerebroventricular de orexinas en ratas, incrementa la actividad renal, simpática, frecuencia cardíaca y la presión arterial. Al estar los niveles de las orexinas disminuidos en la hiperleptinemia probablemente no participan en la hipertensión arterial del síndrome metabólico.^{3,12}

LEPTINA. EFECTO ANTILIPOTÓXICO

La función principal de los adipositos es almacenar energía para proveerla en periodos de ayuno a los tejidos no adiposos; en personas saludables cuando hay un balance positivo de energía los niveles de leptina disminuyen,

si el sujeto ingiere más calorías de las necesarias en forma crónica los adipositos se expanden y los niveles de leptina aumentan en proporción a la sobrecarga. El mecanismo no está completamente comprendido.¹⁶

Al unirse la leptina a su receptor induce la fosforilación de STAT-3 a nivel transmembrana, trasloca al núcleo y regula la actividad de los genes blanco. Activa la AMP kinasa, disminuye la actividad de la acetil coenzima A carboxilasa (ACC) y sintetasa de los ácidos grasos y esto a su vez disminuye la actividad de la malonil Co A, cuya acción principal es la síntesis de triglicéridos y ácidos grasos. Además es un poderoso inhibidor de la carnitina palmitil transferasa- 1 (CPT-1) favoreciendo una adecuada oxidación mitocondrial de ácidos grasos. La leptina también regula la actividad de factores de transcripción lipogénicos disminuyendo la actividad de PPAR γ 2 e incrementa la expresión intracelular del coactivador 1 α de PPAR γ (PGC-1 α) incrementando también de esta manera la actividad enzimática mitocondrial para la oxidación de ácidos grasos y la biogénesis mitocondrial; la combinación de un incremento en la oxidación de ácidos grasos y disminución de su síntesis reduce el contenido de grasa a nivel celular, probablemente ésta es la acción principal antiesteatósica de la leptina.¹⁶⁻¹⁹

La leptina y la insulina tienen efectos opuestos en el metabolismo de lípidos. La leptina favorece la oxidación de lípidos y la insulina favorece el almacenamiento de lípidos en forma de triglicéridos. En ratas, la leptina incrementa la captación de glucosa a nivel de músculo esquelético tanto basal como estimulada por insulina. La leptina y la insulina tienen una señalización cruzada a nivel del sustrato de receptor de insulina (IRS) y del fosfatidil inositol 3 kinasa (PI3-kinasa). Así, la leptina activa el JAK-2 la cual induce la fosforilación del IRS-2 activando la PI3-kinasa incrementando la captación de glucosa; la leptina también activa directamente la 5' -AMP kinasa en el músculo esquelético. Esta enzima es un regulador importante del metabolismo celular en respuesta a los cambios energéticos, incrementando la captación de glucosa a nivel muscular.²

Cuando ocurre una falla en la señalización de la leptina a nivel de su receptor como en la obesidad se produce la lipotoxicidad: se incrementa la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos provocando hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, la falla de las células beta y finalmente diabetes mellitus, además de la acumulación de lípidos en el músculo esquelético e hígado, así como esteatosis cardíaca (esta última llamada cardiomiopatía lipotóxica). Estas anomalías se observan en estados de lipopatía generalizada y en el síndrome metabólico, dichas anomalías parecen ser revertidas o prevenidas por una adecuada señalización de la leptina a nivel de su receptor.¹⁶⁻¹⁹

LEPTINA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Varios estudios en roedores han mostrado que la infusión intraventricular cerebral de leptina incrementa la actividad simpática en el riñón, glándulas adrenales y tejido adiposo pardo después de 2-3 días de infusión, e incrementa en forma moderada la tensión arterial. Sin embargo, la infusión de leptina en forma prolongada causa una elevación de la tensión arterial en forma sostenida y significativa. Las diferencias entre la infusión aguda y crónica se debe a que la infusión aguda de leptina estimula a su vez la síntesis de óxido nítrico que contrarresta los efectos de la leptina o bien que el efecto en la actividad simpática de la leptina no es suficiente para incrementar en forma significativa la tensión arterial.^{20,21}

La administración de neuropéptido Y en el núcleo vagal del tracto solitario o en la médula ventrocaudal causa reducción de la presión arterial, lo que probablemente los efectos hipertensivos de la leptina sean por reducción del NPY, además de que activación de la POMC incrementa la actividad simpática por acción de la leptina.²⁰

LEPTINA Y ESQUELETO

Varias líneas de investigación sugieren que el remodelado óseo y la homeostasis ósea son controladas por factores humorales y endocrinos. El peso es el determinante más importante de la densidad ósea. Los obesos ganan más masa ósea durante los años de formación y tienen menor pérdida ósea en las etapas adultas de la vida.

Estudios *in vitro* indican que la leptina es una hormona con capacidad de estimular los osteoblastos e inhibir la diferenciación de los osteoclastos. Estos datos sugieren que la leptina podría tener un potencial directamente modulando las funciones anabólicas y protectoras óseas. Los estudios Ducy y col., en ratones (ob/ob) deficientes de leptina y en ratones (db/db) deficientes en el receptor de leptina, demostraron que los efectos de la leptina a nivel óseo están regulados por el sistema nervioso central. Una infusión de leptina a nivel de la región intracerebroventricular por 28 días resultó de una pérdida ósea significativa, siendo el receptor Y2 a nivel central el implicado principalmente en la regulación de la masa ósea, aunque los mecanismos específicos no están bien comprendidos. En contraste Steppan y colaboradores demostraron que la administración periférica de leptina tiene efectos anabólicos más que inhibitorios en la masa ósea y en el metabolismo en ratones ob/ob.²²

Varios estudios han demostrado los efectos positivos de la leptina sérica en el hueso adulto. En mujeres la leptina tiende a estar inversamente asociada con varios

de los marcadores de recambio óseo como la fostatasa alcalina ósea, la osteocalcina, los telopéptidos, sugiriendo que la leptina tiene efectos antiresortivos.

Sin embargo, otros estudios no han encontrado relación entre la leptina y densidad ósea así como los marcadores de remodelado óseo.²²

LEPTINA EN LA MUJER

La obesidad está asociada no solamente a niveles elevados de leptina, sino al bloqueo en las excursiones diurnas y a la pulsatilidad alterada que contribuyen a la resistencia a la leptina. Estas alteraciones están presentes en los niños obesos y se relaciona con el estadio de Tanner y al incremento de la masa grasa durante la pubertad.²³ Hay diferencias en cuanto al sexo, en niños hay un pico puberal en los niveles de leptina precedidos de un aumento en los niveles de testosterona, de hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulinoide tipo 1. Después de 3 años del aumento de la testosterona, los niveles de leptina disminuyen a niveles basales; en niñas los niveles de leptina aumentan durante la pubertad concomitantemente con el aumento de los estrógenos.²⁴ Los niveles de leptina son más altos en las niñas que en los niños aún ajustados por el peso y masa grasa.²⁴ Los niveles de leptina también son más altos en pacientes con pubertad precoz.²⁵ Dado que el incremento de la masa grasa es crítico para iniciar el proceso de la pubertad, la leptina podría ser una señal de almacenamiento de energía para el eje reproductivo y el desarrollo sexual, sin embargo la leptina no es esencial en este proceso dado que la pubertad, el desarrollo sexual y el embarazo han sido observadas en pacientes con diabetes lipotrófica.²⁶

Durante el ciclo menstrual la leptina se encuentra más elevada en la fase lútea y podría incrementarse en la fase folicular en ciclos estimulados para inducción de la ovulación; los estrógenos incrementan la producción de leptina. Los receptores de leptina han sido identificados en las células de la teca y granulosa e inhiben la producción de estradiol.⁴

En la etapa de la menopausia los niveles de leptina generalmente disminuyen correlacionando negativamente con los niveles de estradiol, este perfil no se modifica con el tratamiento de reemplazo hormonal.⁴

Durante el embarazo, los niveles de leptina se incrementan y se producen en la madre, el feto y la placenta, este incremento no se relaciona con el incremento de peso durante el embarazo.⁴ El incremento de la leptina se observa desde la semana 6-8 hasta la semana 38-40 de gestación y disminuye dramáticamente posterior al parto. Además puede estar relacionada con alteraciones durante el embarazo, es decir una disminución de los niveles de leptina se ha observado en el aborto espontáneo, lo

que sugiere que los niveles de leptina pueden ser un indicador de la terminación del embarazo.²⁷

En el feto los niveles de leptina correlacionan con el peso del neonato y el peso de la placenta. Los fetos con retardo en el crecimiento intrauterino tienen niveles más bajos de leptina debido a la reducción del tejido graso. Los hijos de madres diabéticas macrosómicos o con historia familiar de obesidad tienen niveles elevados de leptina.^{4,27}

Hay una correlación entre el índice de masa corporal y las concentraciones de leptina en mujeres con ovarios poliquísticos, lo que refleja el almacenamiento de grasa de la misma manera que las personas obesas sin ovarios poliquísticos.^{4,28}

TERAPIA DE LA LEPTINA EN LA LIPODISTROFIA Y OBESIDAD

La lipodistrofia severa causada por una deficiencia o destrucción de las células adiposas y los niveles bajos de leptina se caracteriza por hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina severa y generalmente diabetes mellitus, así como esteatosis hepática. La aplicación de leptina recombinante durante 4 meses a dosis de 0.3-0.4 mgr/kg/peso dividido en 2 dosis, en nueve pacientes con lipodistrofia y con niveles de leptina menores a 4 ng/mL redujo los niveles de hemoglobina glucosilada en 1.9%, disminuyó los niveles de triglicéridos en un 60%, así como hubo reducción del volumen hepático, y disminución de la ingesta calórica. A 48 hs de la suspensión de la administración de la leptina recombinante los niveles de triglicéridos e insulina iniciaron su incremento. Este estudio demuestra los efectos benéficos metabólicos de la leptina.²⁹

Oral y colaboradores reportaron el efecto de la leptina recombinante en 10 pacientes con un rango de edad de 15-63 años con diagnóstico de lipodistrofia generalizada durante 8 meses de tratamiento, los niveles de leptina se incrementaron de 1.8 ± 0.4 a 16.5 ± 3.9 ng/dL. El control metabólico mejoró con descenso de la Hb glucosilada de 9.3 a 7.1% y una disminución de los triglicéridos en un 45%, también evaluaron los cambios en la subpoblación de linfocitos midiendo además *in vitro* la secreción del factor de necrosis tumoral el cual se incrementó significativamente posterior a 4 meses de tratamiento.³⁰

El descubrimiento de la leptina generó un intenso interés como potencial terapéutico en la obesidad, sin embargo una gran proporción de sujetos obesos tienen niveles elevados de leptina indicando que la obesidad es un estado de resistencia a la leptina, este concepto de resistencia es pobremente entendido. Uno de los mecanismos implicados es que podría haber una alteración en el transporte de leptina hacia el cerebro; los ratones obesos de Nueva Zelanda, con una obesidad inducida con dieta alta en grasas son resistentes a la administra-

ción periférica de leptina no así a la administración intra-cerebroventricular.³¹

Los estudios en sujetos obesos muestran resultados no contundentes. La administración de leptina recombinante administrada subcutáneamente diariamente por 24 semanas produjo una pérdida de peso en forma significativa de 7.1 kg en comparación con placebo con una pérdida de peso de 1.3 kg.³² Hukshorn y colaboradores administraron leptina recombinante Pegilada en forma semanal 20 mgr de leptina subcutáneamente (PEG-OB) durante 12 semanas a 30 sujetos obesos con un IMC de 33.9 kg/m² comparado con placebo y con una dieta hipocalórica de 500 kals al día; la pérdida de peso fue similar en ambos grupos.³³

La leptina recombinante Pegilada, la cual tiene una vida media más prolongada, administrada (60 mgr durante 8 semanas) a 28 sujetos no causó diferencias significativas en cuanto a la pérdida de peso.³⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: A Huge Review. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 101-114.
2. Ceddia AB. Review. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis. *Int J Obes* 2005; 29: 1175-1183.
3. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-1525.
4. Sabogal JC, Muñoz L. Leptin in obstetrics and gynecology: A Review. *Ob Gyn Survey* 2001; 56: 225-230.
5. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
6. Strobel A, Issad T, Camoin L et al. A leptin missense mutation associated with hypogandism and morbid obesity. *Natural Genetic* 1998; 18: 213-215.
7. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686-3695.
8. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-84.
9. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093-1103.
10. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.

11. Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
12. Abhiram Sahu. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology* 2004; 145: 2613-2620.
13. Bouret SG, Simerly RB. Minireview: Leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology* 2004; 145: 2621-2626.
14. Bagnasco M, Dube MG, Kalra PS et al. Evidence for the existence of distinct central appetite, energy expenditure, and ghrelin stimulation pathways as revealed by hypothalamic site-specific leptin gene therapy. *Endocrinology* 2002; 143: 4409-4421.
15. Hou L, Grill HJ, Bjorbek C. Divergent regulation of proopiomelanocortin neurons by leptin in the nucleus of the solitary tract and in the arcuate hypothalamic nucleus. *Diabetes* 2006; 55: 567-573.
16. Unger RH. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5169-5165.
17. Bastarrachea R, Fuenmayor R, Brajkovich I et al. Entendiendo las causas de la obesidad a través de la biología celular del adiposito. Revisión. *Rev Ven Endocrinol Metab* 2005; 3: 20-29.
18. Unger R, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: Novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2327-2332.
19. Kakuma T, Wang ZW, Pan W et al. Role of leptin in peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 expression. *Endocrinology* 2000; 141: 4576-4582.
20. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypert* 2001; 14: 103S-15S.
21. Hall JE, Crook ED, Jones DW et al. Mechanism of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324: 127-137.
22. Whipple T, Sharkey N, Demers L et al. Leptin and the skeleton. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 701-711.
23. Hasink SG, Sheslow DV, de Lancey E et al. Serum leptin in children with obesity. Relationship to gender and development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203.
24. Parmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2260-2265.
25. Shalitin S, Phillip M. Role of obesity and leptin in the pubertal process and pubertal growth: a review. *Int J Obes* 2003; 27: 869-874.
26. Andreelli F, Hanaire-Bautrin H, Laville M et al. Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipotrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 715-719.
27. Kratzch J, Höckel M, Kiess W. Leptin and pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 501-505.
28. Chapman I, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 175-181.
29. Oral EA, Simha V, Ruiz E et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346: 570-578.
30. Oral EA, Javor ED, Ding L et al. Leptin Replacement therapy modulates circulating lymphocyte subsets and cytokine responsiveness in severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 621-628.
31. Mantzoros CS, Flier JS. Leptin as a therapeutic agent-trial and tribulations (editorial) *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4000-4002.
32. Heymisfield SB, Greenberg AS, Fujioka K et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, doses-escalation trial. *JAMA* 1999; 282: 1568-1575.
33. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Pantenga W. Subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4003-4009.
34. Hukshorn CJ, Van Dielen FM, Buurman WA et al. The effect of pegylated recombinant human leptin (PEG-OB) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 504-509.